

РУССКИЙ ЖУРНАЛ

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

ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

RUSSIAN JOURNAL OF CHILD NEUROLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

*Ламотриджин (Сейзар)
в лечении эпилепсии: результаты
4-летнего применения препарата
в Объединении медицинских
учреждений по диагностике,
лечению и реабилитации
заболеваний нервной системы
и эпилепсии им. Святителя Луки*

*Опыт применения препарата
Нусинерсен у детей
с проксимальной мышечной
атрофией 5q в Московской области*

*Врожденные церебральные
параличи, сопровождающиеся
эпилепсией: клинико-генетические
сопоставления*

*Нарушение сна при синдроме
Ангельмана: причины, механизмы
и методы коррекции*



ТОМ 17

№

3

2 0 2 2

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

www.rjcn.ru

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

ТОМ 17
№ 3
2 0 2 2

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 Н.А. Виленкина

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.

2022. Том 17. № 3. 1–84.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2022

Подписной индекс в каталоге

«Пресса России» – 88083

Отпечатано в типографии

«Мэйл Текнолоджи», 105082, Москва,

Переведеновский пер., 13, стр. 16.

Тираж 2000 экз. Бесплатно

www.rjcn.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

Белопасов Владимир Викторович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, главный невролог Южного федерального округа, член научного совета по неврологии РАН и Минздрава России, заведующий кафедрой 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)

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

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

Мальмберг Сергей Александрович, д.м.н., заведующий отделением психоневрологии с центром реабилитации детей с двигательными нарушениями ФГБУЗ «Центральная детская клиническая больница Федерального медико-биологического агентства» (Москва, Россия)

Маслова Ольга Ивановна, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующая отделом 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 нейроиммунолог, заведующий кафедрой детской неврологии факультета последилового образования Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького (Донецк)

Карлов Владимир Алексеевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии лечебного факультета ФГБОУ ВО «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)

Клогер 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.

VOL. 17
№ 3
2 0 2 2

FOUNDED IN 2006

Founders:

A.S. Petrukhin, K.Yu. Mukhin

Editorial Office:

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

Articles should be sent to Secretary
in Charge O.A. Pylaeva
e-mail: rjcn@epileptologist.ru

Coordinator of public relations,
journalist E.K. Moiseeva

Editor A.V. Lukina
Proofreader N.A. Vilenkina
Designer E.V. Stepanova
Maker-up E.V. Stepanova

Subscription & Distribution Service:
I.V. Shurgaeva, +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.
2022. Volume 17. № 3. 1–84.

© PH “ABV-Press”, 2022.

Pressa Rossii catalogue index:
88083.

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

2000 copies. Free distribution.

www.rjcn.ru

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

SECRETARY IN CHARGE

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

EDITORIAL BOARD

Alikhanov Alikhan A., MD, PhD, Professor, Head of Department of Radiologic Diagnostics of the Russian Pediatric Clinical Hospital 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. Vladimirskiy 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)

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. Vladimirskiy 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)

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 таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

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

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

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подрисовочными 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 подрисовочной 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.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева, М.Ю. Бобылова, Н.В. Фрейдкова*
Ламотриджин (Сейзар) в лечении эпилепсии: результаты 4-летнего применения препарата в Объединении медицинских учреждений по диагностике, лечению и реабилитации заболеваний нервной системы и эпилепсии им. Святителя Луки 8
- М.В. Пантелеева*
Опыт применения препарата Нусинерсен у детей с проксимальной мышечной атрофией 5q в Московской области 37
- Н.В. Чебаненко, П.Л. Соколов, А.Г. Притыко*
Врожденные церебральные параличи, сопровождающиеся эпилепсией: клиничко-генетические сопоставления 43

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

- А.А. Псянчин, М.Ю. Бобылова, Т.З. Якупов*
Нарушение сна при синдроме Ангельмана: причины, механизмы и методы коррекции. Обзор литературы 55
- А.С. Котов, К.В. Фирсов*
Пороки развития коры головного мозга и эпилепсия. Клиническая лекция. 63

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- Г.С. Голосная, Т.Н. Белоусова, М.Ю. Новиков, Н.Ю. Князева, Д.Ю. Подкопаев, Е.Г. Трифонова, А.И. Макулова, Я.Я. Гинен, З.А. Кожеева, Д.А. Холчев, Д.А. Политов, П.В. Баранова, Н.А. Ермоленко, О.Н. Красноруцкая, Е.Я. Каледина, Г.П. Тукабаев, А.В. Огурцов, К.А. Селезнев*
Цитруллинемия у новорожденного: клинический случай 72
- В.А. Буланова, М.А. Быканова, Н.А. Кулева*
Дистония 28-го типа с ранним началом (DYT-KMT2B): клинический случай 79

CONTENTS

ORIGINAL REPORTS

- K. Yu. Mukhin, O.A. Pylaeva, M. Yu. Bobylova, N.V. Freydkova*
Lamotrigine (Sazar) in the treatment of epilepsy: four years of experience in Svt. Luka's Association of Medical Institutions for the Diagnosis, Treatment, and Rehabilitation of Nervous System Diseases and Epilepsy 8
- M.V. Panteleeva*
Experience of Nusinersen in children with proximal spinal muscular atrophy 5q in Moscow region . . .37
- N.V. Chebanenko, P.L. Sokolov, A.G. Prityko*
Congenital cerebral palsy with epilepsy: clinical and genetic comparisons.43

REVIEWS AND LECTURES

- A.A. Psyanchin, M. Yu. Bobylova, T.Z. Yakupov*
Sleep disorder in Angelman syndrome: causes, mechanisms and methods of correction. Literature review55
- A.S. Kotov, K.V. Firsov*
Malformations of the cerebral cortex and epilepsy. Clinical lecture63

CLINICAL CASES

- G.S. Golosnaya, T.N. Belousova, M. Yu. Novikov, N. Yu. Knyazeva, D. Yu. Podkopaev, E.G. Trifonova, A.I. Makulova, Ya. Ya. Ginen, Z.A. Kozheurova, D.A. Kholichev, D.A. Politov, P.V. Baranova, N.A. Ermolenko, O.N. Krasnorutskaya, E. Ya. Kaledina, G.P. Tukabaev, A.V. Ogurtsov, K.A. Seleznev*
Citrullinemia in a newborn: a case report72
- V.A. Bulanova, M.A. Bykanova, N.A. Kuleva*
Dystonia type 28 with early onset (DYT-KMT2B): a clinical case79

Ламотриджин (Сейзар) в лечении эпилепсии: результаты 4-летнего применения препарата в Объединении медицинских учреждений по диагностике, лечению и реабилитации заболеваний нервной системы и эпилепсии им. Святителя Луки

К.Ю. Мухин^{1,2}, О.А. Пылаева^{1,2}, М.Ю. Бобылова^{1,2}, Н.В. Фрейдкова²

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

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

Контакты: Константин Юрьевич Мухин center@pileptologist.ru

Цель работы – анализ эффективности и переносимости ламотриджина (Сейзара) в лечении различных форм эпилепсии, на основании длительного опыта применения препарата в Объединении медицинских учреждений по диагностике, лечению и реабилитации заболеваний нервной системы и эпилепсии им. Святителя Луки (ИДНЭ/ИДВНЭ им. Свт. Луки). В статье проанализированы данные, полученные в течение 4-летнего наблюдения (с июня 2018 г. по август 2022 г.).

Материалы и методы. Представлены данные по эффективности и переносимости Сейзара у 104 пациентов (в возрасте от 3 до 37 лет; 87 детей и 17 взрослых пациентов 18 лет и старше (12 женщин и 5 мужчин); средний возраст – 9,7 года; 42 – мужского и 62 – женского пола) в Объединении медицинских учреждений по диагностике, лечению и реабилитации заболеваний нервной системы и эпилепсии им. Святителя Луки.

Распределение по формам эпилепсии: структурная и предположительно структурная фокальная эпилепсия ($n = 44$); фокальная эпилепсия неустановленной этиологии ($n = 6$); генетические и предположительно генетические эпилепсии и эпилептические энцефалопатии ($n = 43$); идиопатические формы эпилепсии ($n = 11$).

Сейзар применялся в монотерапии у 38 пациентов и был добавлен к другим антиэпилептическим препаратам (АЭП) у 66 пациентов (сочетание Сейзара с 1 АЭП имело место у 48 пациентов, сочетание с 2 АЭП – у 18). У 2 пациентов с высокой эффективностью в дальнейшем стал возможен успешный переход с политерапии на монотерапию Сейзаром.

Доза Сейзара варьировала от 75 до 400 мг/сут. Большинство пациентов, в том числе все пациенты детского возраста, получали Сейзар в 2 приема. Три взрослые пациентки получали Сейзар однократно в сутки: в 2 случаях – на ночь, в 1 случае – утром, в дозе 200 мг/сут. Период катамнестического наблюдения составил от 6 мес до >4 лет.

Результаты и выводы. Терапевтическая ремиссия при приеме Сейзара достигнута у 47 (45,2 %) из 104 пациентов. Уменьшение числа приступов на 50 % и более наблюдалось дополнительно у 35 (33,6 %) пациентов; эффект от лечения отсутствовал в 22 (21,2 %) случаях. Значимых случаев аггравации не зарегистрировано.

Только в 9 (8,6 %) случаях Сейзар был отменен в связи с недостаточной эффективностью, и еще в 8 (7,6 %) – в связи с утратой первоначального выраженного эффекта (спустя 6–12 мес лечения). В целом терапевтический эффект (ремиссия или урежение приступов на 50 % и более) достигнут у 82 (78,8 %) пациентов из 104. Принимая во внимание участие в наблюдении пациентов с тяжелыми формами эпилепсии, можно констатировать, что этот показатель очень высок.

Наибольшую эффективность Сейзар продемонстрировал при фокальных эпилепсиях (структурных, предположительно структурных, структурно-генетических и неустановленной этиологии), а также при всех синдромах идиопатической генерализованной эпилепсии.

Хорошая переносимость Сейзара отмечалась у подавляющего большинства пациентов – 94 (90,4 %). Побочные эффекты, связанные с терапией Сейзаром, зарегистрированы у 10 (9,6 %) пациентов. Аллергическая кожная сыпь отмечена в 5 (4,8 %) случаях из 104 и появилась в течение первых 2 мес терапии. Аллергические реакции составили 50 % среди всех побочных эффектов и были единственной причиной отмены Сейзара из-за плохой переносимости.

В 2 случаях Сейзар был введен в терапию у пациенток репродуктивного возраста с целью снижения дозы вальпроата в связи с выраженными нарушениями менструального цикла, повышением массы тела, алопецией, отеками. Снижение дозы вальпроата вдвое (до 750 мг/сут) в комбинации с Сейзаром привело к значительному улучшению переносимости терапии. Одна пациентка родила здорового ребенка на фоне монотерапии Сейзаром в дозе 350 мг/сут.

У 8 пациентов при введении Сейзара было отмечено значительное улучшение настроения и поведения (в 1 случае на фоне терапии Сейзаром в связи с улучшением психического состояния у пациентки с ранее диагностированной депрессией стала возможной отмена антидепрессантов). Ни в одном случае не было отмечено негативного влияния Сейзара на память, внимание, настроение и поведение (по оценке пациентов и их родителей, в ряде случаев – нейропсихолога).

Высокую эффективность и хорошую переносимость Сейзара подтверждает факт приверженности лечению: 82 (78,8 %) пациента из 104 продолжили прием препарата спустя 6 мес терапии и 69 (66,3 %) – более 12 мес. Период наблюдения варьирует от 6 мес до >4 лет.

Таким образом, наш анализ показал высокую эффективность и хорошую переносимость Сейзара при длительной терапии в большой группе пациентов с различными формами эпилепсии.

Ключевые слова: эпилепсия, эпилептический приступ, ламотриджин, Сейзар, эффективность, переносимость, у женщин репродуктивного возраста, у детей

Для цитирования: Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Бобылова М.Ю., Фрейдкова Н.В. Ламотриджин (Сейзар) в лечении эпилепсии: результаты 4-летнего применения препарата в Объединении медицинских учреждений по диагностике, лечению и реабилитации заболеваний нервной системы и эпилепсии им. Святого Луки. Русский журнал детской неврологии 2022;17(3):8–36. DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-3-8-36

Lamotrigine (Sazar) in the treatment of epilepsy: four years of experience in Svt. Luka's Association of Medical Institutions for the Diagnosis, Treatment, and Rehabilitation of Nervous System Diseases and Epilepsy

K. Yu. Mukhin^{1, 2}, O. A. Pylaeva^{1, 2}, M. Yu. Bobylova^{1, 2}, N. V. Freydkova²

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

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

Contacts: Konstantin Yuryevich Mukhin center@epileptologist.ru

Aim. To assess the efficacy and tolerability of lamotrigine (Sazar) for various forms of epilepsy, based on long-term experience of Svt. Luka's Association of Medical Institutions for the Diagnosis, Treatment, and Rehabilitation of Nervous System Diseases and Epilepsy. We analyzed the data obtained during 4 years (from June 2018 to August 2022).

Materials and methods. We evaluated the efficacy and tolerability of Sazar in 104 patients aged 3 to 37 years (87 children and 17 adults (12 women and 5 men)); their mean age was 9.7 years. The sample included 42 males and 62 females. All of them were treated at Svt. Luka's Association of Medical Institutions for the Diagnosis, Treatment, and Rehabilitation of Nervous System Diseases and Epilepsy.

The sample included patients with structural and presumably structural focal epilepsy ($n = 44$), focal epilepsy of unknown etiology ($n = 6$), genetic and presumably genetic epilepsy and epileptic encephalopathies ($n = 43$), idiopathic epilepsy ($n = 11$).

Sazar was used as a monotherapy in 38 patients, whereas 66 patients received it in combination with other antiepileptic drugs (AED) (Sazar + 1 AED in 48 patients; Sazar + 2 AED in 18 patients). Two patients initially receiving polytherapy were successfully transferred to Sazar monotherapy.

The dose of Sazar varied between 75 and 400 mg/day. In the majority of patients, including all children, Sazar daily dose was split into 2 portions. Three adult patients received Sazar once a day either in the evening ($n = 2$) or in the morning ($n = 1$) at a dose of 200 mg/day. The follow-up time was between 6 months and over 4 years.

Results and conclusion. Therapeutic remission was achieved in 47 out of 104 patients (45.2 %) receiving Sazar. As many as 35 patients (33.6 %) demonstrated an at least 50 % reduction in seizure frequency; 22 patients had no effect (21.2 %). None of the participants developed significant aggravation.

Only 9 patients (8.6 %) discontinued Sazar due to its initial low efficacy, while another 8 patients (7.6 %) stopped to receive Sazar because it became ineffective after 6–12 months of treatment. In general, good therapeutic effect (remission or at least 50 % reduction in seizure frequency) was achieved in 82 out of 104 patients (78.8 %). Given the fact that this study included patients with severe epilepsy, we can conclude that treatment was very effective.

Sazar was most effective in patients with focal epilepsy (including structural, presumably structural, structural-genetic, and that of unidentified etiology) and idiopathic generalized epilepsy.

The majority of the patients ($n = 94$; 90.4 %) demonstrated good tolerability of Sazar. Sazar-associated side effects were registered in 10 patients (9.6 %). Allergic skin rash was observed in 5 cases (4.8 %) and developed during the first 2 months of therapy. Allergic reactions accounted for 50 % of all side effects and were the only reason for Sazar discontinuation due to poor tolerability.

Two female patients of reproductive age started Sazar to reduce the valproate dose that caused severe menstrual disorders, weight gain, alopecia, and edema. Halving the dose of valproate (up to 750 mg/day) in combination with Casar significantly improved treatment tolerance. One patient gave birth to a healthy baby when she was receiving monotherapy with Sazar at a dose of 350 mg/day.

Eight patients receiving Sazar reported a significant improvement in their mood and behavior (one patient that had earlier been diagnosed with depression discontinued antidepressants after Sazar initiation since she did not need them any longer). None of the patients reported any negative effects of Sazar on their memory, attention, mood, and behavior (as evaluated by patients and parents; in some cases, by a neuropsychologist).

Patients' adherence to treatment confirmed high Sazar efficacy and tolerability: 82 out of 104 patients (78.8 %) continued to receive the drug after 6 months of treatment and 69 patients (66.3 %) still continued it after 12 months of treatment. The follow-up period varied between 6 months and 4 years.

Thus, our findings suggest high efficacy and good tolerability of long-term therapy with Sazar in patients with different forms of epilepsy.

Keywords: epilepsy, epileptic seizure, lamotrigine, Sazar, efficacy, tolerability, in women of reproductive age, in children

For citation: Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Bobylova M.Yu., Freydkova N.V. Lamotrigine (Sazar) in the treatment of epilepsy: four years of experience in Svt. Luka's Association of Medical Institutions for the Diagnosis, Treatment, and Rehabilitation of Nervous System Diseases and Epilepsy. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology* 2022;17(3):8–36. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-3-8-36

Введение

Ламотриджин был первым среди антиэпилептических препаратов (АЭП) последнего поколения зарегистрирован для лечения эпилепсии в 1991 г., стал использоваться значительно раньше других новых АЭП, и к настоящему времени накоплен большой опыт его применения в лечении эпилепсии, хорошо изучены механизм действия, эффективность и переносимость [8, 10, 16, 22, 23].

Сейзар (ламотриджин; «Алкалоид АО» (Республика Македония)) был зарегистрирован в РФ в 2009 г. Результаты исследований показали высокую эффективность и хорошую переносимость препарата. Преимущества ламотриджина в лечении фокальных и некоторых типов генерализованных приступов у пациентов разных возрастных групп как в виде дополнительной терапии, так и в монотерапии получили подтверждение во многих работах [27, 56–58, 66, 67, 77]. Авторы подчеркивают высокую эффективность и хорошую переносимость ламотриджина, в том числе при длительном лечении [42], которые были продемонстрированы во многих исследованиях с разным дизайном, в том числе сравнительных [36, 51, 56–58, 65]; а также благоприятное влияние на настроение (F. Andersohn и соавт., 2010) [50, 62, 70], когнитивные функции, сексуальную активность [1–3, 5–7] и качество жизни, в том числе у детей [25, 59, 70].

Выделяют 2 основных механизма антиэпилептического действия Сейзара: стабилизация пресинаптической нейрональной мембраны за счет блокады вольтажзависимых натриевых каналов и ограничение высвобождения возбуждающих нейромедиаторов: глутамата и аспартата. Препарат имеет целый ряд фармакокинетических преимуществ: линейную фармакокинетику, достаточно длительный период полувыведения при монотерапии —

20–41 ч (в среднем 20–29 ч), средний процент связывания с белками плазмы (55 %); проходит метаболизм в печени, но не стимулирует глюкуронилтрансферазную систему, поэтому мало вступает в лекарственные взаимодействия. Однако другие АЭП могут влиять на метаболизм ламотриджина: индукторы ферментов печени (барбитураты, карбамазепин, фенитоин) способны ускорять метаболизм препарата, а вальпроат замедляет его выведение [39, 43].

Сейзар выпускается в виде таблеток, содержащих 25, 50, 100 и 200 мг ламотриджина. Преимуществом Сейзара перед другими препаратами из группы ламотриджина является наличие таблеток с дозой 200 мг, что очень удобно для взрослых пациентов. Благодаря длительному периоду полувыведения таблетки 200 мг Сейзара могут применяться однократно в сутки, что удобно и повышает качество жизни и комплаентность лечения [4].

Сейзар зарегистрирован в РФ для применения у детей с 3-летнего возраста. Применяется у детей старше 12 лет и взрослых в составе поли- или монотерапии для лечения фокальных и генерализованных (включая тонико-клонические судорожные) эпилептических приступов, эпилептических приступов при синдроме Леннокса–Гастро (СЛГ). Применяется у детей от 3 до 12 лет (в политерапии) для лечения фокальных и генерализованных (включая тонико-клонические) эпилептических приступов, эпилептических приступов при СЛГ [4]. При достижении контроля над приступами после этапа политерапии в этой возрастной группе возможен переход на монотерапию Сейзаром. Сейзар может быть назначен в монотерапии типичных абсансов (у детей с 3 лет). Благодаря благоприятному влиянию на аффективную сферу, являясь стабилизатором настроения, Сейзар также применяется в лечении

биполярных расстройств у взрослых пациентов (18 лет и старше).

Средняя терапевтическая доза Сейзара составляет 100–400 мг/сут у взрослых и 3–10 мг/кг/сут у детей. Важно отметить возможность однократного приема в сутки, в частности 1 таблетки 200 мг. Терапевтическая концентрация препарата в крови составляет 4–10 мкг/мл.

Не следует забывать о необходимости медленной титрации, что позволяет улучшить переносимость терапии и во многих случаях избежать развития аллергических реакций, которые возможны при применении ламотриджина и требуют отмены. В соответствии с инструкцией по применению у детей с 12 лет и взрослых рекомендуется начинать лечение с дозы 25 мг/сут, а у детей младшего возраста – с 0,1 мг/кг/сут (при сопутствующем приеме вальпроата), 0,3 мг/кг/сут (без сопутствующих АЭП, оказывающих влияние на ферменты печени) и 0,6 мг/кг/сут (при сочетании с индукторами ферментов печени); начальную дозу рекомендуется принимать в течение 2 нед, с дальнейшим повышением на 25 мг (или аналогичную начальную дозу у детей) с интервалом 1–2 нед [4]. Мы рекомендуем начинать титрацию с 12,5 мг/сут, в том числе у взрослых, и проводить повышение дозы 1 раз в неделю: через неделю – 25 мг/сут (или 12,5 мг 2 раза в день), далее у детей титрация продолжается по 12,5 мг/нед, а у взрослых по 25 мг/нед. При достижении дозы 50 мг/сут, при хорошей переносимости, можно увеличить скорость титрации и повышать дозу у взрослых по 25–50 мг/нед, у детей – по 25 мг/нед.

Ламотриджин широко представлен во всех международных рекомендациях (прежде всего рекомендациях Международной противэпилептической лиги (International League Against Epilepsy, ILAE)), национальных рекомендациях, рекомендациях отдельных эпилептологических центров, экспертов в эпилептологии, которые являются ориентиром для выбора АЭП. Однако окончательный выбор АЭП всегда является прерогативой лечащего врача.

В соответствии с рекомендациями ILAE по инициальной монотерапии АЭП при различных типах эпилептических приступов и эпилептических синдромах [45] ламотриджин рекомендован к применению при фокальных приступах у взрослых (класс С*) и у детей (класс D), при абсансах у детей (рекомендации класса C) [45].

Эксперт в области эпилептологии С.Р. Panayiotou представил рекомендации (2007, 2010), демонстрирующие эффективность ламотриджина при

широком спектре эпилептических приступов, включая высокий эффект при фокальных приступах различных типов и билатеральных тонико-клонических приступах, изолированных генерализованных судорожных приступах (ГСП), изолированных абсансах, тонических приступах (в качестве препарата первого выбора); автор относит ламотриджин к группе препаратов 1-й линии при приступах указанного типа, однако подчеркивает возможность аггравации миоклонических приступов [66, 67].

Особенно важные объективные данные по эффективности ламотриджина продемонстрировали сравнительные исследования, среди которых наиболее масштабными и фундаментальными являются SANAD и SANAD II (SANAD – Standard and New Antiepileptic Drugs – сравнение стандартных и новых АЭП). Результаты первого исследования SANAD – открытого рандомизированного контролируемого сравнительного исследования класса III – были опубликованы в 2007 г. [56]. Целью работы являлось сравнение эффективности и переносимости основных традиционных и новых АЭП (карбамазепина, габапентина, ламотриджина, окскарбазепина и топирамата) в лечении эпилепсии. Исследование проводилось на базе амбулаторных отделений клиник в Великобритании. Эффективность и переносимость терапии изучались во всех возрастных группах: от детского до пожилого возраста, в том числе у пациентов ($n = 1721$) с фокальными приступами, для которых в качестве стандарта антиэпилептической терапии (стандартного препарата первого выбора) рассматривался карбамазепин. Пациенты были случайным образом распределены для приема карбамазепина, габапентина, ламотриджина, окскарбазепина или топирамата. Это исследование показало некоторое преимущество ламотриджина над карбамазепином по переносимости и неменьшую эффективность, а следовательно, и хорошие перспективы в лечении фокальных приступов. Ламотриджин не уступал карбамазепину по времени достижения 12-месячной ремиссии, а также превосходил карбамазепин, габапентин, окскарбазепин и топирамат по критерию времени без приступов, обладал лучшим профилем безопасности и переносимости, более длительным временем удержания на терапии.

В 2021 г. были опубликованы результаты 2-го исследования SANAD [57, 58]. Целью исследования была оценка клинической эффективности долговременной терапии и экономической эффективности (оценка эффективности затрат – cost-effectiveness)

*Уровни доказательности: А – 1 или более исследований I класса либо 2 или более исследований II класса – эффективность данного АЭП при данной форме эпилепсии у данной категории пациентов установлена; В – 1 исследование или метаанализ II класса – АЭП вероятно эффективен; С – 2 или более исследований III класса – АЭП возможно эффективен; D – 1 исследование III класса или экспертная оценка, мнение опытных врачей – АЭП потенциально эффективен.

леветирацетама и зонисамида по сравнению с ламотриджином при назначении этих АЭП в качестве препаратов первого выбора у пациентов с недавно диагностированной фокальной эпилепсией. SANAD II – рандомизированное открытое контролируемое исследование, проведенное в Великобритании с участием детей от 5 лет и взрослых. Всего в исследование было включено 990 участников; набор участников проводился в период с 2 мая 2013 г. по 20 июня 2017 г. Участники исследования находились под наблюдением в течение последующих 2 лет. Пациенты были рандомизированы (1:1:1) для приема ламотриджина ($n = 330$), леветирацетама ($n = 332$) и зонисамида ($n = 328$). Слепой метод не применялся, участники и исследователи получали информацию о принимаемом препарате. Дизайн SANAD II позволял оценить наименьшую эффективность леветирацетама и зонисамида по сравнению с ламотриджином по первичному критерию эффективности – времени до достижения ремиссии длительностью 12 мес. Для пациентов старше 12 лет начальная терапевтическая доза АЭП составляла: для ламотриджина – 50 мг утром и 100 мг вечером (150 мг/сут), для леветирацетама – 500 мг 2 раза в день (1000 мг/сут), для зонисамида – 100 мг 2 раза в день. Для пациентов младше 12 лет начальная терапевтическая доза АЭП составляла: для ламотриджина – 1,5 мг/кг 2 раза в день, для леветирацетама – 20 мг/кг 2 раза в день, для зонисамида – 2,5 мг/кг 2 раза в день. Все участники были включены в ИТТ (intention-to-treat) анализ – анализ в зависимости от назначенного лечения. Анализ данных пациентов, завершивших лечение по протоколу (per-protocol, PP), исключал случаи нарушения протокола исследования, а также тех пациентов, у которых в дальнейшем был пересмотрен диагноз и эпилепсия была исключена. Таким образом, в анализ в зависимости от назначенного лечения было включено 990 пациентов. В анализ лечения по протоколу было включено 324 участника, рандомизированных для приема ламотриджина, 320 – леветирацетама и 315 – зонисамида. Анализ безопасности включал всех участников исследования, которые получили хотя бы 1 дозу исследуемого препарата. Предел наименьшей эффективности соответствовал отношению рисков (ОР), равному 1,329, что соответствовало абсолютным различиям в 10 %. Значение ОР >1 указывало на преимущество ламотриджина [58]. Результаты исследования показали, что леветирацетам не отвечал критерию наименьшей эффективности по сравнению с ламотриджином, по данным ИТТ-анализа, по критерию времени до достижения 12-месячной ремиссии (ОР 1,18; 97,5 % доверительный интервал (ДИ) 0,95–1,47). Зонисамид отвечал критерию наименьшей эффективности по сравнению с ламотриджином по данным ИТТ-анализа (ОР 1,03; 97,5 % ДИ 0,83–1,28). Анализ лечения по протоколу (PP-анализ) показал превосходство ламотриджина по показателю

12-месячной ремиссии как над леветирацетамом (ОР 1,32; 97,5 % ДИ 1,05–1,66), так и над зонисамидом (ОР 1,37; 97,5 % ДИ 1,08–1,73). Анализ времени от начала лечения до появления неудачи лечения, который объяснял неэффективность лечения, показал, что ламотриджин превосходит как леветирацетам, так и зонисамид [58].

Анализ безопасности показал, что побочные эффекты (ПЭ) были зарегистрированы у 108 (33 %) пациентов при приеме ламотриджина, у 144 (44 %) – леветирацетама и у 146 (45 %) – зонисамида. Ламотриджин почти в 2 раза превосходил зонисамид по показателю удержания на терапии и существенно превосходил леветирацетам благодаря преимуществу по лучшей переносимости. Начало лечения ламотриджином ассоциировалось с меньшим количеством ПЭ, чем при лечении леветирацетамом или зонисамидом (в группах пациентов, получающих эти препараты, было отмечено значительно больше психиатрических ПЭ, отмечались ПЭ у пациентов, страдающих депрессией, повышенной тревожностью). Также было отмечено лучшее качество жизни пациентов в группе получавших ламотриджин, нежели в группах, получающих леветирацетам и зонисамид [58].

Анализ экономической эффективности показал преимущество ламотриджина перед леветирацетамом и зонисамидом [58].

По результатам исследования был сделан вывод о том, что ламотриджин должен оставаться препаратом первого выбора при фокальной эпилепсии. Данных в поддержку применения леветирацетама и зонисамида в качестве препаратов первого выбора при фокальной эпилепсии в исследовании SANAD II получено не было [58].

По результатам метаанализа стартовой монотерапии АЭП при различных формах эпилепсии, включавшего данные 12 391 пациента из 36 исследований и опиравшегося на рекомендации британского руководства Национального института здоровья и клинического совершенствования (National Institute for Health and Care Excellence, NICE), с высокой достоверностью было установлено, что препарат выбора стартовой монотерапии при генерализованных формах эпилепсии – вальпроат, а ламотриджин и леветирацетам – альтернатива (особенно у женщин с «детородным потенциалом»), а при фокальных формах эпилепсии препаратами выбора стартовой монотерапии являются карбамазепин и ламотриджин, а леветирацетам – альтернатива [63].

После публикации результатов SANAD II в мае 2021 г. NICE обновил положение ламотриджина в рекомендациях в разделе лечения недавно диагностированной фокальной эпилепсии, с добавлением к рекомендации по назначению ламотриджина в качестве первого АЭП женщинам детородного возраста

и девушкам следующий пункт в формулировке: «Предлагайте ламотриджин или карбамазепин мальчикам, мужчинам и женщинам, не имеющим детородного потенциала» [64]. Добавление данного пункта указывает на расширение показаний к применению ламотриджина в связи с новыми полученными данными по эффективности и безопасности препарата.

26 июня 2021 г. состоялось заседание экспертов Российской противоэpileптической лиги (РПЭЛ), посвященное вопросам эффективности, безопасности и оценки результатов лекарственной терапии у пациентов с эpileпсией. В заседании приняли участие проф. В.А. Карлов (Москва), проф. Н.А. Ермоленко (Воронеж), проф. К.Ю. Мухин (Москва), проф. Е.Д. Белоусова (Москва), проф. М.Я. Киссин (Санкт-Петербург), проф. П.Н. Власов (Москва), проф. А.В. Лебедева (Москва), проф. С.Г. Бурд (Москва), проф. И.А. Жидкова (Москва), проф. Л.В. Липатова (Санкт-Петербург), проф. Е.П. Михайловска-Карлова (Москва). Экспертами было принято решение о том, что ламотриджин является «золотым стандартом» терапии фокальной эpileпсии у мужчин и женщин, рекомендован в качестве препарата первого выбора при лечении лиц женского пола с идиопатической генерализованной эpileпсией (ИГЭ), оценивается экспертным сообществом и пациентами как наиболее эффективный препарат [17]. Совет экспертов РПЭЛ призывает активнее внедрять ламотриджин в широкую практику, следуя рекомендациям 2019 г. [24], а также основываясь на новых доказательствах эффективности препарата, приведенных в принятой экспертами Резолюции 26 июня 2021 г. [17].

Результаты отечественных исследований, опубликованных после анализа SANAD II, также подтверждают выводы об эффективности Сейзара при различных формах эpileпсии. Так, авторы из НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева А.М. Пивоварова и З.К. Горчханова (2021) опубликовали анализ данных 78 пациентов с различными формами эpileпсии (13 — мужского и 65 — женского пола, от 4 до 21 лет, средний возраст — 9 лет), получавших Сейзар; длительность наблюдения на фоне терапии Сейзаром составляла от 10 мес до 2 лет [20]. Пациенты были распределены по следующим формам эpileпсии: ИГЭ ($n = 32$), идиопатическая фокальная эpileпсия (ИФЭ) ($n = 9$), фокальная эpileпсия неустановленной этиологии ($n = 6$), структурная и предположительно структурная фокальная эpileпсия (СФЭ) ($n = 20$), генетические и предположительно генетические эpileптические энцефалопатии ($n = 11$). Сейзар применялся в инициальной монотерапии в 12 случаях, 20 пациентов были переведены на Сейзар с других АЭП. 46 пациентов принимали Сейзар в политерапии. В качестве сопутствующей терапии применялись: вальпроат — у 13 пациентов, топирамат — у 14, клобазам — у 6, лакосамид — у 4,

леветирацетам — у 16, этосуксимид — у 3, зонисамид — у 4, вигабатрин — у 5. Терапевтический эффект (наступление клинической ремиссии или снижение частоты приступов более чем на 50 %) был достигнут у 51 пациента (в 65,4 % случаев). Ремиссия достигнута у 27 пациентов, из них в 16 случаях — на фоне монотерапии (в этой группе преобладали пациенты с фокальной эpileпсией) [20].

Результаты недавно проведенного многоцентрового исследования (М.В. Бархатов, 2021), оценивающего эффективность и переносимость Сейзара у 54 пациентов женского пола (девочек, девушек и женщин детородного возраста; от 4 до 40 лет, средний возраст — 19,3 года) с ИГЭ, также продемонстрировали эффективность и хорошую переносимость терапии [1]. Ламотриджин назначался в качестве стартовой монотерапии ИГЭ или был добавлен 2-м препаратом (при недостаточной эффективности или плохой переносимости первого АЭП с возможностью дальнейшего перехода на вторую монотерапию). При стартовой монотерапии наибольшее число ремиссий было достигнуто у пациенток с изолированными генерализованными тонико-клоническими приступами. Ламотриджин также эффективно подавлял эpileптиформную активность на электроэнцефалограмме (ЭЭГ): у 8 (50 %) больных из 16 наступила электроэнцефалографическая ремиссия. При назначении ламотриджина в качестве 2-й монотерапии ремиссия наступила у 87,5 % пациенток [1].

Целью нашей работы был анализ эффективности и переносимости Сейзара в лечении различных форм эpileпсии на основании длительного опыта применения препарата в нашем Объединении медицинских учреждений по диагностике, лечению и реабилитации заболеваний нервной системы и эpileпсии им. Святителя Луки (Институт детской неврологии и эpileпсии (ИДНЭ) им. Свт. Луки/Институт детской и взрослой неврологии и эpileпсии (ИДВНЭ) им. Свт. Луки). В статье проанализированы данные пациентов, которые находились под наблюдением в нашем Объединении и получали Сейзар в период с июня 2018 г. по август 2022 г., включая и тех, кто начал принимать Сейзар в любое время до июня 2018 г. и продолжал принимать препарат после июня 2018 г.

Материалы и методы

Характеристики анализируемой группы. Возраст и пол. Проанализированы результаты применения Сейзара у 104 пациентов в возрасте от 3 до 37 лет (средний возраст — 9,7 года), проходивших обследование и лечение в ИДНЭ/ИДВНЭ им. Свт. Луки. Всего в анализе участвовало 17 взрослых пациентов (12 женщин и 5 мужчин) и 87 детей (до 18 лет). Пациенты детского возраста составили 83,6 % от общего числа наблюдений.

Распределение по полу: 42 пациента мужского пола, 62 – женского пола (50 девочек и 12 женщин).

Распределение по форме и этиологии эпилепсии. Все пациенты, вошедшие в наблюдение, были классифицированы по формам эпилепсии.

Идиопатические формы эпилепсии ($n = 11$), из них ИГЭ – 10 пациентов; ИФЭ – 1 пациент. Среди пациентов с ИГЭ: юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ) – 2 случая; эпилепсия с изолированными ГСП (ЭГСП) – 2; юношеская абсансная эпилепсия (ЮАЭ) – 2; детская абсансная эпилепсия (ДАЭ) – 4. В эту же группу был включен 1 пациент с возрастзависимой фокальной эпилепсией детства с центрально-темпоральными спайками (роландическая эпилепсия).

Структурная и предположительно СФЭ ($n = 44$), из них:

- последствия перинатальной энцефалопатии – 23 пациента: фокальная эпилепсия детства с доброкачественными эпилептиформными паттернами на ЭЭГ (ФЭДСИМ-ДЭПД) – 14, СФЭ – 9 пациентов;
- следствие герпетического энцефалита – 2;
- фокальные кортикальные дисплазии – 4;
- дисэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль (ДНЭТ) (состояние после оперативного лечения) – 1;
- гамартома гипоталамуса (состояние после оперативного лечения) – 1;
- структурно-генетические эпилепсии – 7: нодулярная гетеротопия (мутация *FLNA*) – 1; пахигирия (мутация *DOCK7* – 1); диффузная пахигирия (генетическая этиология не установлена) – 1; полимикрогирия (генетическая этиология не установлена) – 4;
- предположительно структурные эпилепсии с неустановленной этиологией – 6 пациентов.

Фокальная эпилепсия неустановленной этиологии – 6 пациентов. Эти 6 случаев были объединены с группой структурной и предположительно СФЭ ($n = 44$), и общая анализируемая группа насчитывала 50 пациентов.

Генетические и предположительно генетические эпилепсии и энцефалопатии развития и эпилептические (ЭРЭ) ($n = 43$). Из них:

- генетическая и предположительно генетическая генерализованная эпилепсия (ГГЭ) – 8 пациентов (включая абсансную форму с мутацией *CACNA1H* – 1);
- генерализованная эпилепсия с фебрильными судорогами плюс (мутация *SCN9A*) – 1;
- эпилепсия с миоклонически-атоническими приступами (синдром Дозе) (мутация *KIAA2022*) – 1;
- синдром Ретта – 2; синдром Ангельмана – 1; синдром Патау – 1;
- хромосомопатии: микроделеции и дупликации – 7;

– генетические и предположительно генетические ЭРЭ ($n = 22$), включая мутации в генах: *SCN1A* – 3, *ANKRD1* – 2, *PCDH-19* – 1, *TSEN* – 1, *ATP6VA* – 1, *TBC1D24* – 1 (СЛГ) и др. – всего 21 пациент. Синдром Ландау–Клеффнера – 1 пациент.

Таким образом, распределение пациентов на группы по форме эпилепсии и этиологии было следующим: структурная и предположительно СФЭ ($n = 44$) и фокальная эпилепсия неустановленной этиологии ($n = 6$) объединены в общую группу, включающую 50 пациентов; генетические и предположительно генетические эпилепсии и эпилептические энцефалопатии ($n = 43$); идиопатические формы эпилепсии ($n = 11$).

Режим дозирования. Сейзар применялся в монотерапии в качестве первого АЭП или при переводе с других АЭП в связи с низкой эффективностью и/или ПЭ предшествующей терапии у 38 пациентов. Сейзар был добавлен в качестве дополнительного препарата в связи с недостаточной эффективностью основного препарата к другим АЭП в 66 случаях (сочетание Сейзара с 1 АЭП – 48 пациентов, сочетание с 2 АЭП – 18 пациентов).

Наиболее часто применялись комбинации Сейзара с вальпроатом ($n = 21$), леветирацетамом ($n = 6$), клобазамом ($n = 5$); с вальпроатом и леветирацетамом ($n = 6$), с вальпроатом и клобазамом ($n = 5$).

У 2 пациентов с диагнозом СФЭ с высокой эффективностью Сейзара стал возможным успешный переход с политерапии на монотерапию Сейзаром. Сейзар был введен как компонент политерапии, в дальнейшем после длительной ремиссии сопутствующие препараты были постепенно отменены. В настоящее время эти пациенты принимают Сейзар в монотерапии.

Доза Сейзара варьировала от 75 до 400 мг/сут в 2 приема; в 3 случаях – 1 прием. Большинство пациентов ($n = 76$) получали препарат в средней дозе 3 мг/кг/сут (главным образом с вальпроатом). Доза Сейзара 5 мг/кг/сут – 19 пациентов, ниже 3 мг/кг/сут – 9 пациентов.

В 2 случаях у женщин репродуктивного возраста с диагнозом ЮМЭ Сейзар был добавлен 2-м препаратом к вальпроату, что позволило уменьшить дозу вальпроата в 2 раза (с 1500 до 750 мг/сут) и улучшить переносимость лечения.

Три пациента (все старше 18 лет) получали Сейзар однократно в сутки в дозе 200 мг: в 2 случаях – на ночь, в 1 случае – утром. Возможность однократного приема очень удобна для пациентов.

Период катамнестического наблюдения составил от 6 мес до >4 лет. В статье проанализированы данные пациентов, которые находились под наблюдением в нашем Объединении им. Святителя Луки и получали Сейзар в период с июня 2018 г. по август 2022 г., включая и тех, кто начал принимать Сейзар в любое время до июня 2018 г. и продолжал принимать препарат после июня 2018 г.

Критерии включения. В анализ были включены пациенты с верифицированным диагнозом эпилепсии, включая различные формы эпилепсии и типы приступов, в возрасте от 3 лет, регулярно посещавшие врача с проведением обследований, регулярно принимающие АЭП и выполняющие рекомендации врача (для пациентов, получавших лечение на момент включения в наблюдение).

Критерии исключения. Недостаток данных для установления диагноза эпилепсии, нерегулярное посещение невролога с отсутствием достоверных данных о катамнезе, нерегулярный прием АЭП были критериями исключения в нашем наблюдении.

Всем пациентам было проведено обследование, которое включало подробный сбор анамнестических данных, оценку неврологического статуса, краткое нейропсихологическое тестирование (оценка памяти, внимания, уровня развития когнитивных функций), продолженный видео-ЭЭГ-мониторинг (ВЭМ) (энцефалограф-регистратор «Энцефалан-ЭЭГР-19/26», основная модификация («Медиком МТД», Россия)) в ИДНЭ/ИДВНЭ им Свт. Луки (Москва). ВЭМ включал исследование в состоянии активного и пассивного бодрствования с применением тестов на определение уровня сознания, активирующих проб: гипервентиляции, ритмической фотостимуляции в диапазоне частот 3–40 Гц, пробы открывания–закрывания глаз, с включением ночного и/или дневного сна.

Методы нейровизуализации включали проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) (не менее 1,5 Т) во всех случаях и высокоразрешающей МРТ (ВР-МРТ) (3 Т по эпилептологической программе) по показаниям (закрытый томограф General Electric Discovery 750 W, 3 Т, сверхвысокопольный).

Для исключения ПЭ терапии на фоне лечения проводили клинический анализ крови (с определением уровня тромбоцитов) и биохимический анализ крови (через 3 мес после начала лечения и далее в среднем каждые 6 мес), ультразвуковое исследование органов брюшной полости, консультацию педиатра; по показаниям назначалась консультация психиатра. При применении Сейзара в комбинированной терапии (в сочетании с вальпроатом или препаратами карбамазепина) проводилось определение концентрации вальпроевой кислоты или карбамазепина методом газо-жидкостной хроматографии. Так как Сейзар имеет линейную кинетику, необходимость определения концентрации ламотридина в крови возникает только в отдельных случаях (когда необходимо убедиться, что пациент принимает препарат в достаточной дозе).

Эффективность Сейзара оценивали по влиянию на частоту приступов: учащение приступов (агравация), отсутствие эффекта или слабая эффективность (редукция частоты приступов менее чем на 50 %), улучшение (снижение частоты приступов на 50 % и более),

ремиссия (клиническая ремиссия – отсутствие приступов в течение периода наблюдения; клинко-электроэнцефалографическая ремиссия – отсутствие приступов в течение периода наблюдения в сочетании с блокированием эпилептиформной активности на ЭЭГ).

Результаты

Эффективность Сейзара в общей группе пациентов.

В целом терапевтическая клиническая ремиссия при приеме Сейзара ($n = 104$) была достигнута у 47 (45,2 %) пациентов. Из них клинко-электроэнцефалографическая ремиссия отмечена у 14 (13,5 %), в 1/3 случаев (29,8 %) всех пациентов, достигших ремиссии; уменьшение числа приступов на 50 % и более наблюдалось дополнительно у 35 (33,6 %) пациентов; эффект от лечения отсутствовал в 22 (21,2 %) случаях. Значимых случаев агривации не зарегистрировано (табл. 1).

Только в 9 (8,6 %) случаях Сейзар был отменен в связи с недостаточной эффективностью, и еще в 8 (7,6 %) – в связи с утратой первоначального выраженного эффекта (спустя 6–12 мес лечения).

Таким образом, в целом, терапевтический эффект (ремиссия или урежение приступов более чем на 50 %) достигнут у 82 (78,8 %) пациентов из 104.

Эффективность Сейзара в зависимости от формы эпилепсии. Эффективность Сейзара при различных формах эпилепсии в нашем наблюдении обобщена в табл. 2.

Идиопатические формы эпилепсии. В нашем наблюдении Сейзар получали 10 пациентов с ИГЭ (ЮМЭ – 2; ЭГСП – 2; ЮАЭ – 2; ДАЭ – 4) и 1 пациент с ИФЭ (возрастзависимая фокальная эпилепсия детского возраста) – всего 11 пациентов с идиопатическими формами эпилепсии.

У 6 пациентов регистрировался 1 тип приступов: ГСП при ЭГСП (2 пациента), абсансы при ДАЭ (4 пациента). У 5 пациентов сочеталось несколько типов приступов: ГСП + абсансы + миоклонические (2 пациента с ЮМЭ), абсансы и ГСП (2 пациента с ЮАЭ), фокальные моторные + БСП (1 пациент с возрастзависимой фокальной эпилепсией).

При идиопатических формах эпилепсии положительный эффект в виде снижения частоты приступов на 50 % и более или достижения клинической ремиссии был получен у 8 (72,7 %) пациентов из 11, в том числе ремиссия достигнута у 7 (63,6 %) пациентов из 11; включая 3 случая из 4 пациентов с детской абсансной эпилепсией, из них 1 – на фоне монотерапии Сейзаром. Клинко-электроэнцефалографическая ремиссия была достигнута в 4 случаях из 7. Сейзар был эффективен в отношении абсансов в 7 случаях из 8; в отношении ГСП и БСП – в 5 случаях из 7, в отношении миоклонических приступов – в 1 случае из 2.

Основная комбинация АЭП в этой группе представлена сочетанием Сейзара и вальпроата или этосуксимида.

Таблица 1. Эффективность Сейзара у наблюдаемых нами пациентов (n = 104)

Table 1. Efficacy of Sazar in patients followed up in this study (n = 104)

Показатель Parameter	Клиническая ремиссия Clinical remission	Уменьшение частоты приступов более чем на 50 % More than 50 % reduction in seizure frequency	Без эффекта или уменьшение частоты приступов менее чем на 50 % No effect or less than 50 % reduction in seizure frequency	Ухудшение (агравация) Aggravation
Число пациентов Number of patients	47 (45,2 %), клинико-электроэнцефалографическая ремиссия – 14 (13,5 %, у 1/3 (29,8 %) всех пациентов, достигших ремиссии) 47 (45.2 %), clinical electroencephalographic remission – 14 (13.5 %, in 1/3 of cases (29.8 %) of all patients who achieved remission)	35 (33,6 %)	22 (21,2 %)	0

Таблица 2. Эффективность Сейзара при различных формах эпилепсии

Table 2. Efficacy of Sazar in patients with different forms of epilepsy

Показатель Parameter	Общая группа/формы эпилепсии (n = 104) All patients/forms of epilepsy (n = 104)	Идиопатические эпилепсии (n = 11) Idiopathic epilepsy (n = 11)	Структурные фокальные эпилепсии (n = 50) Structural focal epilepsy (n = 50)	Генетические эпилепсии (+ энцефалопатии развития и эпилептические) (n = 43) Genetic epilepsy (+ developmental and epileptic encephalopathies) (n = 43)
Ремиссия приступов Remission of seizures	47, из них 14 – клинико-электроэнцефалографическая ремиссия 47; of them, 14 with clinical electroencephalographic remission	7 (64 %), из них 5 – клинико-электроэнцефалографическая ремиссия 7 (64 %); of them, 5 with clinical electroencephalographic remission	32 (64 %), из них 9 – клинико-электроэнцефалографическая ремиссия 32 (64 %); of them, 9 with clinical electroencephalographic remission	8 (19 %)
Урежение приступов на 50 % и более More than 50 % reduction in seizure frequency	35	1 (9 %)	8 (16 %)	26 (60 %)
Без значимого эффекта No significant effect	22	3 (27 %)	10 (20 %)	9 (21 %)

Выраженное снижение индекса эпилептиформной активности отмечено у 10 (91 %) из 11 пациентов, включая 2 пациентов, у которых отсутствовал эффект на приступы. Эффект на приступы отсутствовал в 3 (27,3 %) случаях: при ДАЭ – 1, при ЭГСП – 1, при ЮМЭ – 1. У всех этих пациентов Сейзар применялся в монотерапии.

В 2 случаях у женщин репродуктивного возраста с диагнозом ЮМЭ Сейзар был добавлен 2-м препаратом к вальпроату, что позволило уменьшить дозу вальпроата в 2 раза и улучшить переносимость лечения. В обоих этих случаях проводилась попытка замены вальпроата на Сейзар с учетом как репродуктивного возраста пациентки, так и выраженных побочных эффектов

вальпроата (нарушения менструального цикла, повышение массы тела, алопеция, отеки). Однако полный переход на монотерапию Сейзаром в этих случаях оказался невозможным: в 1-м случае (пациентка М., 1982 г.р., диагноз ЮМЭ) – в связи с недостаточной эффективностью монотерапии, во 2-м случае (пациентка М., 2006 г.р., диагноз ЮМЭ) – в связи с появлением побочных эффектов (двоение) при попытке увеличить дозу Сейзара. В обоих случаях введение Сейзара позволило уменьшить дозу вальпроата с 1500 до 750 мг/сут, что очень важно с учетом плохой переносимости вальпроата в этих случаях и детородного возраста пациенток.

Генетические и предположительно генетические эпилепсии и ЭРЭ. В группе генетических эпилепсий и ЭРЭ ($n = 43$) эффект Сейзара был несколько ниже, однако следует отметить, что данная группа включала пациентов с очень тяжелыми формами эпилепсии и резистентностью ко многим АЭП. Клиническая ремиссия была достигнута у 8 (19 %) пациентов. Случаев клинико-электроэнцефалографической ремиссии в этой группе получено не было. Уменьшение частоты приступов более чем на 50 % достигнуто еще в 26 (60 %) случаях. У половины из них (13 пациентов) эффект был временным. Таким образом, в генетической группе была ниже частота ремиссии (19 %). Однако терапевтический эффект в целом составил 79 %.

Наибольший эффект получен при генетических эпилепсиях с фокальными приступами, в том числе при мутациях в гене *ANKRD1* (клиническая ремиссия); при СЛГ (при мутации *TBC1D24* – значительное улучшение) и при ГГЭ (включая случай с мутацией *SACNA1H* – клиническая ремиссия). 2 пациентки с ГГЭ находятся в состоянии ремиссии и получают Сейзар в монотерапии (1 пациентка – 200 мг однократно утром). Отсутствие существенного эффекта отмечено у 9 (21 %) пациентов, в том числе особенно при каналопатиях, обусловленных мутациями в генах, связанных с фебрильными приступами: *SCN1A*, *SCN9A* и *PCDH19*. Наименее эффективна терапия Сейзаром была при тонических приступах, атипичных абсансах и миоклонических приступах при ГГЭ (за исключением миоклонически-атонических приступов при миоклонически-атонической эпилепсии, вызванной мутацией в гене *KIAA2022*).

Структурная и предположительно структурная фокальная ($n = 44$) и фокальная эпилепсия неустановленной этиологии ($n = 6$) были объединены в одну группу ($n = 50$). В группе пациентов со структурной, структурно-генетической, предположительно структурной фокальной и фокальной эпилепсией неустановленной этиологии ($n = 50$) клиническая ремиссия была достигнута у 32 (64 %) пациентов, из них клинико-электроэнцефалографическая ремиссия – в 9 случаях. Уменьшение частоты приступов более чем на 50 % – еще у 8 (16 %) пациентов. У 10 (20 %) пациентов не полу-

чено значимого эффекта на частоту приступов. В целом отчетливый терапевтический эффект отмечался у 40 (80 %) пациентов из 50. У всех пациентов данной группы наблюдались билатеральные судорожные приступы (БСП) – изолированно (37 случаев) или в сочетании с фокальными приступами с сохранением сознания (13 пациентов). Наибольший эффект получен при фокальных приступах с сохраненным сознанием и БСП при СФЭ, а также при синдроме ФЭДСИМ-ДЭПД и фокальной эпилепсии неустановленной этиологии.

У 2 пациентов (оба пациента с диагнозом СФЭ) был осуществлен успешный переход с политерапии на монотерапию Сейзаром. Один пациент изначально получал комбинацию из 2 АЭП, другой – из 3 АЭП. В 1 из этих случаев (пациент Р., 2005 г.р., диагноз: СФЭ, дисэмбриопластическая доброкачественная опухоль, состояние после операции) Сейзар был введен в политерапии в сочетании с вальпроатом и лакосамидом. После введения Сейзара была достигнута ремиссия, с последующей постепенной последовательной отменой сначала вальпроата, затем лакосамида. И в настоящее время пациент получает Сейзар в монотерапии, ремиссия приступов сохраняется. Вторым пациентом (Е., 1993 г.р., диагноз: гамартома гипоталамуса, СФЭ) достиг ремиссии после хирургического лечения на фоне приема Сейзара и клобазама; в дальнейшем клобазам был отменен, пациент получает ламотриджин в монотерапии; ремиссия сохраняется, побочные эффекты отсутствуют.

Переносимость терапии. Хорошая переносимость Сейзара отмечалась у подавляющего большинства пациентов – 94 (90,4 %). ПЭ, связанные с терапией Сейзаром, зарегистрированы у 10 (9,6 %) пациентов. Аллергическая кожная сыпь отмечена в 5 (4,8 %) случаях из 104 и появилась в течение первых 2 мес терапии. Аллергические реакции составили 50 % среди всех ПЭ и были единственной причиной отмены Сейзара из-за плохой переносимости. Транзиторные нарушения со стороны центральной нервной системы (ЦНС) отмечены у 5 пациентов: головные боли, головокружение, нистагм, диплопия, нарушение сна. Из них у 1 пациента головные боли, головокружение, двоение появились при введении ламотриджина в дозе 200 мг/сут в сочетании с лакосамидом, прошли при снижении дозы ламотриджина до 125 мг/сут и в дальнейшем при повышении дозы вновь до 200 мг/сут отсутствовали. У 1 пациента транзиторная диплопия отмечалась при приеме ламотриджина в сочетании с карбамазепином. У 1 пациентки диплопия являлась дозозависимым побочным эффектом и появилась при попытке замены вальпроата на Сейзар при увеличении дозы Сейзара выше 100 мг/сут. Предпринималось несколько попыток очень медленного повышения дозы, которые каждый раз сопровождались появлением двоения. Учитывая данную индивидуальную реакцию, больная продолжает принимать Сейзар в дозе 100 мг/сут (при применении данной дозы двоение отсутствует)

в комбинации с вальпроатом при снижении дозы последнего в 2 раза (с 1500 до 750 мг/сут). Транзиторные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта — тошнота, потеря аппетита — выявлены у 2 пациентов, которые также имели и нарушения со стороны ЦНС. Эти пациенты принимали Сейзар в сочетании с вальпроатом, и транзиторное снижение аппетита, тошнота появились в период титрации ламотриджина в сочетании с вальпроатом и в дальнейшем отсутствовали. Транзиторные нарушения со стороны ЦНС и желудочно-кишечного тракта не потребовали отмены терапии.

В 2 случаях Сейзар был введен в терапию у пациенток репродуктивного возраста с целью снижения дозы вальпроата в связи с выраженными нарушениями менструального цикла, повышением массы тела, алопецией, отеками. Снижение дозы вальпроата вдвое (с 1500 до 750 мг/сут) в комбинации с Сейзаром привело к значительному улучшению переносимости терапии.

Одна пациентка родила здорового ребенка на фоне монотерапии Сейзаром в дозе 350 мг/сут.

У 8 пациентов при введении Сейзара было отмечено значительное улучшение настроения и поведения. В 1 случае на фоне терапии Сейзаром в связи с улучшением психического состояния у взрослой пациентки с ранее диагностированной депрессией стала возможной отмена антидепрессантов. Симптомы депрессии появились на фоне приема топирамата и значительно снижали качество жизни больной, в том числе послужили причиной прекращения обучения в магистратуре. При переходе с топирамата на альтернативную монотерапию Сейзаром значительно улучшилось психическое состояние и социальная адаптация больной, прием антидепрессантов был постепенно прекращен.

Ни в одном случае не было отмечено негативного влияния Сейзара на память, внимание, настроение и поведение (по оценке пациентов, родителей детей и в некоторых случаях — нейропсихологов).

Сейзар в общей группе пациентов был отменен в 22 (21 %) случаях. В 5 (4,8 %) случаях причиной отмены была аллергическая реакция (кожная сыпь).

Препарат был отменен в связи с отсутствием эффекта в 9 (8,6 %) случаях, из них 6 пациентов с ЭРЭ, 2 — ИГЭ, 1 — с СФЭ. Отмена препарата в связи с утратой временного эффекта проведена у 8 (7,7 %) пациентов (все пациенты с генетическими эпилептическими энцефалопатиями). В целом в связи с проблемами эффективности препарат отменен у 17 (16,3 %) пациентов.

Высокую эффективность и хорошую переносимость Сейзара подтверждает факт приверженности лечению: 82 (78,8 %) пациента из 104 продолжили прием препарата спустя 6 мес терапии и 69 (66,3 %) — более 12 мес. Период наблюдения варьирует от 6 мес до >4 лет.

Таким образом, наш анализ показал высокую эффективность и хорошую переносимость Сейзара при

длительной терапии в большой группе пациентов с различными формами эпилепсии.

Обсуждение

Эффективность Сейзара в общей группе пациентов.

Терапевтическая клиническая ремиссия при приеме Сейзара ($n = 104$) в нашем наблюдении была достигнута у 47 (45,2 %) пациентов; уменьшение числа приступов на 50 % и более наблюдалось дополнительно у 35 (33,6 %) пациентов. Таким образом, в целом терапевтический эффект (ремиссия или урежение приступов более чем на 50 %) достигнут у 82 (78,8 %) из 104 пациентов. При этом более чем половину случаев хорошего эффекта составила клиническая ремиссия (45,2 %). Получен очень хороший результат, несмотря на участие в наблюдении и больных с тяжелыми формами эпилепсии. Эффект от лечения отсутствовал в 22 (21,2 %) случаях. При этом значимых случаев аггравации не зарегистрировано. Только в 9 (8,6 %) случаях Сейзар был отменен в связи с недостаточной эффективностью и еще в 8 случаях (7,6 %) — в связи с утратой первоначального выраженного эффекта (спустя 6–12 мес лечения). Таким образом, отмена препарата в связи с низкой эффективностью или потерей эффекта была необходимой лишь у 17 (16,2 %) из 104 пациентов.

В близком по структуре к нашему наблюдению анализе А.М. Пивоваровой и З.К. Горчхановой (2021) с участием 78 пациентов с различными формами эпилепсии от 4 до 21 лет (средний возраст — 9 лет) терапевтический эффект (наступление клинической ремиссии или снижение частоты приступов более чем на 50 %) был достигнут у 65,4 % пациентов (78,8 % в нашем наблюдении), а клиническая ремиссия — у 34,5 % (45,2 % в нашем наблюдении).

В наблюдении И.В. Лариной (2021), в котором участвовали только женщины, включавшем 142 взрослых пациенток с фокальными формами эпилепсии, при инициальной монотерапии Сейзаром ремиссия была достигнута у 39 (65 %) пациенток; в 13 (21,7 %) случаях количество приступов сократилось до 75 %, у 6 (10 %) пациенток — до 50 %, у 2 (3,3 %) пациенток не удалось сократить количество приступов на фоне монотерапии в терапевтической дозе 400 мг/сут. Таким образом, общий показатель высокого терапевтического эффекта составил 96 %, что значительно превышает данные, полученные в других исследованиях. Однако нужно иметь в виду особенности включенной в наблюдение группы: взрослые женщины с инициальной терапией ламотриджином. Пациенты с установленной фармакорезистентностью не входили в эту группу.

Эффективность Сейзара в зависимости от формы эпилепсии. Наибольшая эффективность Сейзара отмечена при СФЭ, предположительно структурных,

структурно-генетических и неустановленной этиологии, а также при всех синдромах ИГЭ (см. табл. 2).

При генетических эпилепсиях эффективность Сейзара была несколько ниже, и у некоторых пациентов со временем отмечался феномен «ускользания эффективности» (см. табл. 2).

Идиопатические формы эпилепсии. Эффективность Сейзара была высокой в данной группе. Из 11 пациентов с идиопатическими формами эпилепсии (10 – ИГЭ и 1 – возрастзависимая фокальная эпилепсия детского возраста) положительный эффект в виде снижения частоты приступов на 50 % и более или достижения клинической ремиссии был достигнут у 8 (72,7 %) пациентов из 11, в том числе ремиссия достигнута у 7 (63,6 %) пациентов из 11, включая 3 случая из 4 пациентов с детской абсансной эпилепсией, из них 1 – на фоне монотерапии Сейзаром. Основная комбинация АЭП в этой группе представлена сочетанием Сейзара и вальпроата или этосуксимида. Выраженное снижение индекса эпилептиформной активности отмечено у 10 (91 %) из 11 пациентов, включая 2 пациентов, у которых отсутствовал эффект на приступы.

Эффект на приступы отсутствовал в 3 (27,3 %) случаях: при ДАЭ – 1, при ЭГСП – 1, при ЮМЭ – 1. У всех этих пациентов Сейзар применялся в монотерапии.

По данным многоцентрового исследования (М.В. Бархатов, 2021), оценивающего эффективность и переносимость Сейзара у 54 пациентов женского пола (от 4 до 40 лет) с ИГЭ, также отмечены эффективность и хорошая переносимость терапии. При стартовой монотерапии наибольшее число ремиссий было достигнуто у пациенток с изолированными генерализованными тонико-клоническими приступами. Ламотриджин также эффективно подавлял эпилептиформную активность на электроэнцефалограмме: у 8 (50 %) больных из 16 наступила электроэнцефалографическая ремиссия. При назначении ламотриджина в качестве 2-й монотерапии ремиссия наступила у 87,5 % пациенток [1]. В нашем наблюдении высокий терапевтический эффект был достигнут у 72,7 % пациентов с ИГЭ.

Сложность выбора препарата у пациенток с ИГЭ обусловлена высокой эффективностью вальпроата (препарата, не рекомендованного у женщин в связи с неблагоприятным влиянием на репродуктивную функцию и высоким тератогенным потенциалом), с одной стороны, и (в большинстве случаев) перспективой длительного лечения и достаточно высокой вероятностью рецидива при отмене АЭП – с другой. Исключение составляет ДАЭ, при которой предполагается хороший прогноз в отношении купирования приступов на фоне монотерапии у большинства пациентов.

Хотя при данных формах в большинстве случаев высокоэффективен вальпроат и ремиссия приступов с высокой вероятностью будет достигнута на фоне терапии этим препаратом, при попытке отмены

терапии даже после длительной ремиссии нередко возникает рецидив с последующим возобновлением терапии АЭП. Например, при ЮМЭ, несмотря на высокий показатель ремиссии при адекватном выборе инициальной терапии (75–85 %) (К.Ю. Мухин, 2000; Wolf, 1992; Grunewald, 2010), нарушения режима сна, пропуск в приеме АЭП или отказ от терапии приводит к рецидиву приступов у подавляющего большинства больных даже при условии многолетней ремиссии. Тенденция к возникновению приступов при ЮМЭ с их преобладанием в утренние часы сохраняется на протяжении всей жизни, и отмена АЭП становится возможной не более чем у 1/3–1/4 пациентов [12, 79].

Таким образом, терапия у пациентов с ИГЭ продолжается на протяжении многих лет. Это указывает на необходимость выбора наиболее безопасного и хорошо переносимого препарата в данной категории пациентов. Для лечения ИГЭ ранее широко назначался вальпроат, однако в настоящее время он применяется значительно реже (особенно у девушек и женщин) в связи с потенциальным негативным влиянием на репродуктивные функции и тератогенным действием. Поэтому очень важен выбор альтернативного препарата с высокой эффективностью и хорошей переносимостью при ИГЭ. Препаратом выбора у пациенток детородного возраста может быть ламотриджин (Сейзар) с учетом его хорошей переносимости и безопасности у женщин данной возрастной группы, в том числе отсутствия неблагоприятных нейроэндокринных побочных эффектов, влияния на массу тела, низкого тератогенного потенциала, отсутствия неблагоприятного влияния на когнитивные функции будущего ребенка. Необходимо проводить беседу с пациенткой детородного возраста, объясняя потенциальный риск применения вальпроата. Решение о выборе АЭП должно быть совместным. Наличие удобной для пациентов дозы 200 мг в таблетке позволяет принимать препарат 1 раз в сутки, что повышает комплаентность терапии.

Генетические и предположительно генетические эпилепсии и ЭРЭ. В группе генетических эпилепсий и ЭРЭ ($n = 43$) эффект Сейзара был несколько ниже, однако следует отметить, что данная группа включала пациентов с очень тяжелыми формами эпилепсии и резистентностью ко многим АЭП. Клиническая ремиссия была достигнута у 8 (19 %) пациентов. Уменьшение частоты приступов более чем на 50 % достигнуто еще в 26 (60 %) случаях. У половины из них (13 пациентов) эффект был временным. Наибольший эффект получен при генетических эпилепсиях с фокальными приступами, в том числе при мутациях в гене *ANKRD1* (ремиссия), при СЛГ (при мутации *TBC1D24* – значительное улучшение) и при ГГЭ (включая мутацию *SACNA1H*). 2 пациентки с ГГЭ находятся в ремиссии и получают Сейзар в монотерапии (1 пациентка – 200 мг однократно утром). Отсутствие существенного эффекта

отмечено у 9 (21 %) пациентов, в том числе особенно при мутациях, связанных с фебрильными приступами: *SCN1A*, *SCN9A* и *PCDH19*. Наименее эффективна терапия Сейзаром была при тонических приступах, атипичных абсансах и миоклонических приступах при ГГЭ (за исключением миоклонически-атонической эпилепсии, вызванной мутацией в гене *KIAA2022*).

Безусловно, очень важное значение имеет отсутствие отрицательного влияния ламотриджина (и данные о его потенциально положительном эффекте) на когнитивные функции при ЭРЭ, по данным недавно проведенного обзора литературы, изучающего когнитивные и поведенческие эффекты АЭП именно в популяции пациентов с ЭРЭ [73]. В нашем наблюдении ни в одном из случаев пациентами или их родителями не было отмечено негативного влияния на когнитивные функции и психическую сферу при приеме Сейзара.

Применение ламотриджина в лечении СЛГ. СЛГ, по новой классификации ИАЕ 2022 г., рассматривается как ЭРЭ с дебютом в детском возрасте. Заболевание нередко имеет генетическую или структурно-генетическую основу. Ламотриджин официально зарегистрирован в политерапии СЛГ. По данным G.D. Montouris и соавт. (2014), в настоящее время в мире официально зарегистрировано 5 АЭП для лечения СЛГ: фелбамат*, ламотриджин, топирамат, руфинамид и клобазам, и еще несколько АЭП (прежде всего вальпроат) применяются off-label с определенными показаниями и ограничениями [60]. Эти данные в большинстве своем основаны на обзоре Кокрановской базы данных, опубликованном в 2013 г. В Кокрановский обзор АЭП, применяющихся в лечении СЛГ (2013), включено 8 исследований 7 препаратов, применявшихся в дополнительной терапии. Было сделано заключение о том, что ни один из изучаемых препаратов нельзя считать преобладающим по эффективности над другими: руфинамид, ламотриджин, топирамат и фелбамат могут применяться в дополнительной терапии СЛГ, а клобазам — в лечении приступов падений. Эффективность и хорошая переносимость ламотриджина была доказана в плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании III фазы при СЛГ, включавшем 169 пациентов с СЛГ [61]. Также было проведено двойное слепое плацебоконтролируемое перекрестное исследование ламотриджина у 30 детей и подростков с резистентной генерализованной эпилепсией, включая 20 пациентов с СЛГ. Отмечены хорошая переносимость препарата и статистически значимое снижение частоты приступов при приеме ламотриджина по сравнению с плацебо [41]. В соответствии с рекомендациями NICE стартовая монотерапия у детей

с СЛГ начинается с вальпроата; в дополнительной терапии у детей, подростков и взрослых применяются ламотриджин, руфинамид и топирамат [40]. В соответствии с рекомендациями С.Р. Panayiotopoulos (2007, 2010) в лечении СЛГ и других ЭРЭ к препаратам первого выбора относят вальпроат, ламотриджин, левитирацетам, руфинамид, топирамат, к препаратам второго выбора — клобазам, клоназепам, этосуксимид, фенитоин, фелбамат. Выбор АЭП в большей степени зависит от преобладающего типа эпилептических приступов [66, 67].

При СЛГ ламотриджин рекомендовано вводить на начальных этапах лечения, сразу при получении данных о неэффективности монотерапии вальпроатом, 2-м препаратом в комбинации с вальпроатом. Поскольку вальпроат ингибирует глюкоронизацию ламотриджина, что приводит к снижению метаболизма и повышению периода полувыведения почти в 2 раза, в комбинации с вальпроатом требуется применение менее высоких доз ламотриджина, а в случае отмены вальпроата может стать необходимым повышение дозы ламотриджина [38]. По рекомендациям экспертов, у пациентов с недавно диагностированным СЛГ препаратом первого выбора в монотерапии является вальпроат [38]. Если вальпроат не вызывает значительного улучшения (что бывает в большинстве случаев), рекомендованы переход на политерапию и добавление ламотриджина (с коррекцией дозы с учетом лекарственных взаимодействий) [38]. Если комбинация вальпроата и ламотриджина не обеспечивает адекватный контроль приступов, рекомендовано добавление руфинамида (при этом нужно попытаться отменить вальпроат или ламотриджин). Если отмена вальпроата окажется возможной (не вызовет ухудшения), дозу ламотриджина можно увеличить [11, 38, 41, 61].

Во многих случаях при начале заболевания с генерализованных приступов с дальнейшей эволюцией в СЛГ пациенты уже получают вальпроат к моменту установления диагноза СЛГ. В этих случаях эксперты предлагают следовать тому же алгоритму, который предложен в отношении впервые выявленного СЛГ: добавление к вальпроату ламотриджина, далее — при неэффективности — введение руфинамида, и далее действовать в соответствии с предложенным алгоритмом [11].

Приводим историю болезни наблюдаемого нами пациента с СЛГ предположительно генетической этиологии, получающего Сейзар в течение многих лет с хорошим эффектом.

Клинический случай 1

Пациент Г. (1998 г.р., 24 года). Наблюдается в ИДНЭ им. Свт. Луки с июня 2006 г. (с возраста 8 лет)

*АЭП не зарегистрирован в РФ.

с диагнозом: СЛГ (предположительно генетической этиологии) с серийными тоническими аксиальными, миоклоническими приступами, атипичными абсансами и билатеральными тонико-клоническими приступами.

Перинатальный анамнез: ребенок от 1-й, нормально протекавшей беременности, от родов путем кесарева сечения (возрастная первородящая, возраст матери — 38 лет), масса тела при рождении 3500 г, выписан в срок. Наследственность не отягощена. Единственный ребенок в семье. Раннее физическое и моторное развитие соответствовало возрасту. Речь: первые слова с 1 года 5 мес.

Анамнез болезни. Дебют приступов в 3 года 4 мес: БСП в бодрствовании, во время игры, длительностью 3 мин. Далее продолжение и учащение БСП, появление эпилептических спазмов (в виде «кивков»), эпизодов в виде «подгибания ног» (с падением на колени или на одно колено), приступы с падением назад («запрокидывает» голову назад — падает назад). В целом, со слов матери, у ребенка отмечалось около 20 разных типов приступов. Врачом по месту жительства назначен фенobarбитал, затем фенobarбитал был заменен на вальпроат (депакин хроно), без эффекта. Далее ребенок получал многочисленные АЭП как в монотерапии, так и в разных комбинациях, включая топирамат, леветирацетам, карбамазепин, клоназепам, этосуксимид, окскарбазепин, перампанел, руфинамид, сультиам, фенитоин. Однако выраженного эффекта от АЭП получено не было. В дальнейшем в картине болезни преобладало сочетание нескольких видов приступов (серийные тонические аксиальные, миоклонические, атипичные абсансы и БСП), возникающих ежедневно, многократно в сутки, резистентных к терапии.

Неврологический статус: легкий правосторонний центральный гемипарез, более выражен в руке. Леворукость. Движения замедлены, скованные. Умеренные когнитивные нарушения; учился на дому по вспомогательной программе.

Проведенные исследования: МРТ (2001 г., Казань) и ВР-МРТ (2014 г., Фохтеройд, Германия) — патологии не выявлено. Генетические исследования: панель генов «Неврологическая» (2015 г., «Геномед», Москва) — без нарушений. Однако проведенное в Германии исследование (эпилептологическая панель генов) выявило гетерозиготную мутацию в гене *TBC1D24* (с.641G>A; pArg214His). Мутации в данном гене ассоциированы по базе OMIM с эпилептической энцефалопатией младенческого возраста 16-го типа (OMIM: 615338) и активны как в гомо-, так и в гетерозиготном состоянии; однако причиной эпилептической энцефалопатии, по данным литературы, были именно гомозиготные мутации. По данным литературы, эта мутация в гомозиготном состоянии является причиной эпилептической энцефалопатии младенческого возраста, но в литературе представлены лишь единичные случаи, и в настоящее время мы не можем исключить, что симптомокомплекс СЛГ у нашего пациента связан с мутацией в гене *TBC1D24*. Клинический

генетик, консультировавший пациента в Германии, считает эту мутацию с высокой вероятностью ответственной за развитие данного заболевания. Рекомендовано исследование данной мутации по Сэнгеру у обоих родителей с дальнейшей консультацией генетика.

Многократно проводились ЭЭГ и ВЭМ. По данным ВЭМ регистрируется мультирегиональная эпилептиформная активность высоким индексом в сочетании с медленными диффузными разрядами комплексов острая—медленная волна. Большинство диффузных разрядов вторичной билатеральной синхронизации начинаются из правой височной области. Зарегистрированы ЭЭГ-паттерны атипичных абсансов.

За период наблюдения эффекта от приема многочисленных АЭП в разных комбинациях получено не было.

В настоящее время (по данным на август 2022 г.) пациент получает ламотриджин (Сейзар) 200 мг 2 раза в день, перампанел (файкомпа) 6 мг на ночь, бриварацетам 150 мг/сут.

Течение эпилепсии резистентное, приступы продолжают. Пациент принимал множество доступных в настоящее время АЭП. Принимает Сейзар >7 лет (с мая 2015 г.). По сравнению с другими АЭП именно Сейзар обеспечивает у данного пациента стабилизацию состояния и является базовым. Другие АЭП добавляются в терапию в дополнение к Сейзару. Сейзар хорошо переносится, родители отмечают улучшение настроения пациента и уменьшение поведенческих нарушений на фоне терапии Сейзаром.

Эффективность ламотриджина при абсансах и миоклонических приступах при ИГЭ и ГГЭ. Мы выделили обсуждение этих вопросов в отдельный раздел, акцентируя внимание на том, что противоречивые данные об эффективности ламотриджина при данных типах приступов могут быть связаны со сложностями диагностической интерпретации различных случаев эпилепсии как ИГЭ или ГГЭ. Ламотриджин может быть эффективен в отношении абсансов и миоклонических приступов при ИГЭ, однако может вызывать аггравацию миоклонических приступов как при ИГЭ, так и при некоторых формах ГГЭ. В рамках новой классификации ILAE 2022 г. 4 формы ИГЭ были выделены в отдельную, четко очерченную группу, имеющую определенные диагностические критерии. Ранее ИГЭ предлагалось рассматривать как часть ГГЭ, что вызывало большие проблемы с интерпретацией полученных данных, так как ИГЭ имеет принципиальные отличия от ГГЭ. Мы надеемся, что многолетний спор в отношении идентичности форм ИГЭ завершился, и это приведет в дальнейшем к значительному улучшению диагностики и интерпретации данных. Однако, к сожалению, далеко не во всех ранее опубликованных исследованиях возможна точная идентификация формы эпилепсии с миоклоническими приступами как ИГЭ или ГГЭ. В связи с этим возможна различная интерпретация данных об аггравации миоклонических приступов.

В соответствии с рекомендациями ИЛАЕ по инициальной монотерапии АЭП при различных типах эпилептических приступов и эпилептических синдромах ламотриджин рекомендован к применению при абсансах у детей (рекомендации класса С) [45]. С.Р. Panayiotopoulos (2007, 2010) относит ламотриджин к препаратам первого выбора при изолированных ГСП и изолированных абсансах, но указывает на возможность аггравации миоклонических приступов [66, 67]. Безусловно, выбор препарата зависит от формы эпилепсии (в том числе проявляющейся абсансами). При ДАЭ основой лечения можно считать этосуксимид; при этом заболевании также могут применяться ламотриджин (эффективность может быть несколько ниже) и вальпроат (существенно хуже переносится) [52]. По мнению отечественного эксперта В.А. Карлова, абсанс является мишенью для АЭП, действующих на Т-Са⁺⁺-каналы неспецифических ядер таламуса. При ДАЭ целесообразно с учетом ПЭ вальпроатов начинать лечение с сукцинимидов, у пациентов с сочетанием абсансов с другими типами приступов — с вальпроатов. Средствами следующей очереди выбора являются ламотриджин, зонисамид, топирамат [5]. Описаны случаи высокого терапевтического эффекта ламотриджина и при генетических эпилепсиях (с установленной генетической причиной) при мутациях в генах кальциевых каналов [48].

Сейзар зарегистрирован в том числе для лечения абсансов в монотерапии у детей с 3-летнего возраста. Эффективность ламотриджина в лечении абсансов была доказана во многих исследованиях. О. Dulac (1994) продемонстрировал, что ламотриджин эффективен при атипичных и типичных абсансах [39]. При детской абсансной эпилепсии ламотриджин был эффективен в купировании абсансов в 73 % случаев. F. Vesag и соавт. (1997) констатировали высокую эффективность ламотриджина у 12 пациентов при статусе абсансов [30]. Препарат оказывал выраженный клинический эффект и вызывал редукцию генерализованной пик-волновой активности на ЭЭГ. L. Frank и соавт. (1997) отметили высокую эффективность ламотриджина в виде монотерапии при купировании детских и юношеских абсансов. Эффективность ламотриджина составила 64 % (полная ремиссия) в сравнении с 21 % при плацебо ($p = 0,015$). В исследовании S. Wallace (1990) при назначении ламотриджина отмечено значительное снижение частоты миоклонических абсансов у 18 детей в возрасте 5–11 лет. С.Р. Panayiotopoulos (2005) рассматривает возможность стартовой монотерапии ламотриджином при ЮАЭ у женщин с целью избегания нередких ПЭ вальпроата на репродуктивную функцию, а в работе 2007 г. отмечает возможность применения ламотриджина при ЮМЭ для лечения резистентных к терапии абсансов [66, 67]. А. Arzimanoglou (2002) рекомендовал назначение ламотриджина в качестве

дополнительного препарата в небольших дозах в комбинации с вальпроатом для купирования типичных абсансов у пациентов, резистентных к монотерапии вальпроатом, или при непереносимости терапевтических доз вальпроата [26]. Н. Hwang и соавт. (2012) оценивали эффективность и переносимость длительной терапии этосуксимидом, вальпроатом и ламотриджином в монотерапии у 128 детей с недавно диагностированной детской абсансной эпилепсией и доказали равноценную эффективность 3 препаратов. При этом эффективность терапии значимо не различалась в 3 группах, но были выявлены преимущества ламотриджина по переносимости у детей.

В отдельных работах указывается на возможность аггравации абсансов при применении ламотриджина (Hasan и соавт., 2006). В нашем наблюдении аггравации абсансов при приеме Сейзара зарегистрировано не было. Сейзар был эффективен в отношении абсансов в 7 случаях из 8 при ИГЭ.

Данные литературы в отношении эффекта на **миоклонические приступы** противоречивы, прежде всего в связи со сложностью интерпретации разных случаев как ИГЭ или ГГЭ. В частности, наиболее известен потенциал аггравации ламотриджина в отношении миоклонических приступов при синдроме Драве, ранее известном как «тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества» [18, 26]. По новой классификации ИЛАЕ 2022 г., синдром Драве относится к категории ЭРЭ с дебютом в младенческом возрасте. По рекомендациям рабочей группы ИЛАЕ в рамках новой классификации ИЛАЕ 2022 г., ламотриджин может аггравировать приступы при синдроме Драве у маленьких детей, однако может быть эффективен у пациентов более старшего возраста с этим заболеванием [80].

В некоторых работах при указании на аггравацию миоклонических приступов форма эпилепсии не уточняется, либо указывается также потенциальная возможность аггравации миоклонических приступов при ЮМЭ (Ben-Menachem, 2003; Wallace, 1996; Catania и соавт., 1999; Guerrini и соавт., 1998; Maiga и соавт., 2006; Genton и соавт., 2006; Janszky и соавт., 2000) [31, 39, 77]. В рекомендациях рабочей группы ИЛАЕ в рамках новой классификации ИЛАЕ 2022 г. отмечено, что ламотриджин может аггравировать миоклонические приступы при ЮМЭ в некоторых случаях [31, 34, 47, 75]. Однако другие исследования демонстрируют эффективность ламотриджина в отношении миоклонических приступов при ЮМЭ. В исследовании Н. Bodenstern-Sachar и соавт. (2011) доля респондеров среди пациентов с ЮМЭ, принимавших ламотриджин, составила 56 %; эффективность ламотриджина была выше у пациентов без генерализованных тонико-клонических приступов ($p = 0,04$) [32].

В нашем наблюдении аггравации миоклонических приступов при приеме Сейзара зарегистрировано

не было. Сейзар был эффективен в отношении миоклонических приступов — в 1 случае из 2 при ИГЭ.

C.P. Panayiotopoulos (2007, 2010) отмечает эффективность ламотриджина в лечении эпилепсии с миоклонически-атоническими приступами [66, 67]. Результаты наших исследований также демонстрируют эффективность ламотриджина в комбинации с вальпроатом в лечении эпилепсии с миоклонически-атоническими приступами (синдром Дозе) [9].

В рамках данного наблюдения мы получили хороший эффект Сейзара у пациентки с миоклонически-атонической эпилепсией, вызванной мутацией в гене KIAA2022.

Результаты проспективного рандомизированного контролируемого длительного, с открытой фазой исследования R. Machado и соавт. (2013), сравнивающего эффективность и переносимость ламотриджина и вальпроата при ЮМЭ, показали, что ламотриджин эффективен у взрослых пациентов с ЮМЭ и лучше переносится, чем вальпроат, хотя основной проблемой переносимости остается более высокая частота реакций идиосинкразии. Пациенты были рандомизированы для приема вальпроата или ламотриджина. Основными критериями эффективности были время от рандомизации до неудачи лечения (отмены препарата) и время от рандомизации до наступления ремиссии. Критериями безопасности лечения являлись частота клинически значимых побочных эффектов и изменение параметров качества жизни (QOLIE-31) после рандомизации. Под ремиссией подразумевалось прекращение всех типов приступов и исчезновение эпилептиформной активности на ЭЭГ. Результаты исследования показали, что время от рандомизации до неудачи лечения значительно не различалось в группах вальпроата и ламотриджина. Показатель ремиссии также не различался в 2 группах: только 8 (19,1 %) пациентов на фоне приема ламотриджина и 6 (19,4 %) пациентов на фоне приема вальпроата не достигли ремиссии через 4 мес лечения. ПЭ выявлены у 17,03 % пациентов на фоне приема ламотриджина и у 35,3 % пациентов при приеме вальпроата ($p = 0,07$). По всем параметрам опросника для оценки качества жизни (QOLIE-31), кроме показателей, связанных с ПЭ, в обеих группах наблюдалось улучшение на 5 баллов [54].

В качестве примера приводим данные истории болезни пациентки с фантомными абсансами и присоединившимся в дальнейшем эпилептическим миоклонусом век. Ранее мы рассматривали данный случай в рамках абсансной формы ИГЭ. Однако в дальнейшем при проведении генетического исследования была выявлена генетическая причина заболевания — мутация в гене *SACNA1H*. И в настоящее время у пациентки диагностирована ГГЭ, обусловленная данной мутацией. Переход на альтернативную монотерапию Сейзаром продемонстрировал высокую эффективность и переносимость у этой больной.

Клинический случай 2

Пациентка Т. (2004 г.р., 18 лет). Наблюдается в ИДНЭ им. Свт. Луки с марта 2018 г., с возраста 13 лет 11 мес, с диагнозом генетической абсансной эпилепсии, обусловленной мутацией в гене *SACNA1H*. Приступы: фантомные абсансы, эпилептический миоклонус век.

Перинатальный анамнез не отягощен. Особенности наследственного анамнеза: отец девочки был усыновлен в возрасте 4 лет (бабушка со стороны отца — бурятка).

Видимых приступов родители не отмечали.

Впервые в возрасте 7 лет были выявлены изменения на ЭЭГ: зарегистрированы приступы абсансов (фантомные). С 8 лет принимает депакин — на фоне лечения отмечены ухудшение скорости реакции и концентрации внимания, ухудшение успеваемости, увеличение массы тела. Девочка была переведена на индивидуальное обучение ввиду «заторможенности».

При ЭЭГ и ВЭМ эпилептические приступы не регистрировались. Регистрируются редкие короткие диффузные пик-полипик-волновые разряды с преобладанием во сне.

При проведении генетического исследования (панель генов «Наследственные эпилепсии и сходные состояния» («Генетико»)) выявлена гетерозиготная мутация в 35-м экзоне гена *SACNA1H* (ассоциированная в гетерозиготном состоянии с ИГЭ, абсансной эпилепсией, тип 6, OMIM: 611942). У матери данная мутация отсутствует. Рекомендуются исследование данной мутации по Сэнгеру у отца с последующей консультацией генетика. С большой вероятностью эта мутация является причиной заболевания пациентки.

МРТ (ноябрь 2017 г., качество исследования неудовлетворительное из-за двигательных артефактов) видимых эпилептогенных нарушений не выявила.

С учетом отсутствия манифестных приступов и минимальной выраженности эпилептиформной активности, а также плохой переносимости депакина была предпринята попытка постепенной отмены препарата, что, однако, вызвало ухудшение с возобновлением фантомных абсансов. При проведении ВЭМ в динамике на фоне снижения дозы депакина отмечается отрицательная динамика в виде повышения индекса диффузной пик-волновой активности в бодрствовании. Данная активность возникает в фоне и при ритмической фотостимуляции, нередко с бифронтальным преобладанием, максимальной продолжительностью до 3 с. В отдельных случаях при ритмической фотостимуляции зарегистрированы фантомные абсансы (прекращение счета вслух) с легким миоклоническим компонентом.

С учетом подросткового возраста пациентки с целью минимизации ПЭ вальпроата на эндокринную систему рекомендована замена вальпроата на альтернативную монотерапию ламотриджином. Сейзар был введен по схеме, начиная с 12,5 мг утром; через неделю: 25 мг утром; через неделю: 25 мг 2 раза в день; через неделю: 37,5 мг 2 раза в день; через неделю: 50 мг 2 раза в день;

через неделю: 75 мг 2 раза в день; через неделю: 100 мг 2 раза в день (200 мг/сут). Принимает Сейзар с октября 2018 г.

На фоне приема Сейзара видимые приступы отсутствовали, фантомные абсансы не регистрировались на ЭЭГ, однако в июне 2021 г. при проведении ВЭМ был зарегистрирован эпилептический миоклонус век (доза ламотриджина — 200 мг/сут, концентрация — 5,1 мкг/мл), в связи с чем доза Сейзара была увеличена до 300 мг/сут.

Последняя консультация в ИДНЭ им. Свт. Луки проведена 5 июля 2022 г. В настоящее время девочка и ее родители приступов не отмечают. Последний ВЭМ (май 2022 г., ИДНЭ им. Свт. Луки): исключительно при ритмической фотостимуляции с частотой 3–5 Гц после пробуждения регистрируются короткие диффузные низко синхронизированные пик- и полипик-волновые разряды максимальной продолжительностью до 1 с. Бодрствование до сна, сон: патологическая активность, включая эпилептиформную, отсутствует. Эпилептические приступы не зарегистрированы. В целом по сравнению с исследованием, проведенным год назад, отмечается выраженная положительная динамика, вероятно, связанная с увеличением дозы ламотриджина.

В настоящее время получает Сейзар в дозе 150 мг 2 раза в день (300 мг/сут); концентрация ламотриджина в крови — 8,7 мкг/мл (утром, до приема препарата) (норма — 4–10 мкг/мл).

В связи с хорошим терапевтическим эффектом рекомендовано продолжение терапии в той же дозе. В настоящее время продолжает принимать Сейзар >4 лет. Переносимость лечения хорошая. ПЭ отсутствуют.

Комментарии. Клинический пример демонстрирует эффективность и хорошую переносимость Сейзара у девочки с генетической генерализованной (абсансной) эпилепсией, обусловленной мутацией в гене *SACNA1H*. Назначенный в инициальной терапии вальпроат вызывал выраженные ПЭ, значительно снижающие качество жизни (как нейроэндокринные нарушения, так и снижение школьной успеваемости). С учетом плохой переносимости вальпроата, а также с учетом подросткового возраста пациентки с целью минимизации ПЭ вальпроата на эндокринную систему была рекомендована замена вальпроата на альтернативную монотерапию ламотриджином (Сейзар). Пациентка получает Сейзар в дозе 300 мг/сут с периодом катamnестического наблюдения >4 лет. Терапию переносит хорошо. Сейзар эффективен: фантомные абсансы на фоне терапии не регистрируются. При повышении дозы и концентрации Сейзара эпилептический миоклонус век также не регистрируется, отмечено улучшение показателей ЭЭГ (снижение индекса эпилептиформной активности).

Структурная и предположительно структурная фокальная ($n = 44$) и фокальная эпилепсия неустановленной этиологии ($n = 6$) были объединены в одну группу ($n = 50$). В группе пациентов со структурной, структурно-

генетической, предположительно структурной фокальной и фокальной эпилепсией неустановленной этиологии ($n = 50$) клиническая ремиссия была достигнута у 32 (64 %) пациентов; уменьшение частоты приступов более чем на 50 % отмечено еще у 8 (16 %) пациентов. У 10 (20 %) пациентов не получено значимого эффекта на частоту приступов. В целом отчетливый терапевтический эффект отмечался у 40 (80 %) из 50 пациентов. Наибольший эффект получен при фокальных приступах с сохранным сознанием и БСП при СФЭ, а также при синдроме ФЭДСИМ-ДЭПД и фокальной эпилепсии неустановленной этиологии.

Показание к назначению ламотриджина при фокальных приступах включено во все международные рекомендации (прежде всего рекомендации ILAE), национальные рекомендации, рекомендации отдельных эпилептологических центров и экспертов в эпилептологии, являющихся ориентиром для врача при выборе АЭП. В соответствии с рекомендациями ILAE по инициальной монотерапии АЭП при различных типах эпилептических приступов и эпилептических синдромах ламотриджин рекомендован к применению при фокальных приступах у взрослых (рекомендации класса C) и у детей (рекомендации класса D) [45]. С.Р. Panayiotopoulos (2007, 2010) рекомендует применение ламотриджина при фокальных приступах разных типов и билатеральных тонико-клонических приступах и относит ламотриджин к группе препаратов первой линии при фокальных приступах разных типов с вторичной генерализацией или без нее [66, 67].

Многочисленные исследования демонстрируют эффективность ламотриджина при фокальных эпилепсиях, в том числе у детей [27, 33, 69]. Начиная с наиболее ранних исследований и до настоящего времени, авторы также подчеркивают более благоприятные параметры переносимости ламотриджина по сравнению с другими АЭП, в том числе у детей [33, 53]. Также авторы подчеркивают, что ламотриджин эффективен у детей с фокальными приступами как в политерапии, так и в монотерапии [27, 53].

Систематический обзор Y.T. Liu и соавт. (2016) применения ламотриджина в монотерапии у детей [53], включающий 9 рандомизированных контролируемых исследований с участием 1016 пациентов, показал, что эффективность ламотриджина в монотерапии по параметру достижения полного контроля над приступами существенно не отличалась по сравнению с карбамазепином и вальпроатом, при этом ламотриджин имел преимущества по переносимости.

Систематический анализ Кокрановской базы данных показал эффективность добавочной терапии ламотриджином даже у пациентов с резистентными к терапии фокальными приступами [68].

По данным А. Warshavsky и соавт. (2016), у взрослых пациентов с фокальными приступами с вторичной

генерализацией или без нее наибольшая эффективность лечения достигается при применении суточных доз ламотриджина не менее 250 мг/сут (особенно при условии длительного течения эпилепсии >5 лет до назначения ламотриджина) [78]. По нашим данным, эффективность лечения Сейзаром при фокальных формах эпилепсии была достигнута и при применении суточных доз 200 мг и менее, в том числе и при однократном приеме препарата на ночь.

У 2 пациентов со СФЭ в нашем наблюдении в связи с высокой эффективностью Сейзара был осуществлен успешный переход с политерапии на монотерапию Сейзаром. В том числе Сейзар был высокоэффективен у изначально резистентного к терапии пациента с диагнозом: ДНЭТ левой затылочно-височной области, состояние после удаления опухоли, структурная фокальная височная эпилепсия слева. У этого пациента после операции приступы продолжались на фоне приема лакосамида и вальпроата, планировалось повторное прехирургическое обследование и повторная операция. Однако при добавлении ламотриджина приступы прекратились, операция не была проведена, и в дальнейшем на фоне длительной ремиссии удалось перейти на монотерапию ламотриджином, отменив вначале вальпроат, а затем и лакосамид. Пациент Е. (1993 г.р., 29 лет) со СФЭ достиг ремиссии после хирургического лечения на фоне приема Сейзара и клобазама (в дальнейшем клобазам был отменен, пациент получает ламотриджин в монотерапии; ремиссия сохраняется, ПЭ отсутствуют).

Приводим истории болезни 2 пациентов с высокой эффективностью Сейзара при СФЭ, у которых осуществился успешный переход с политерапии на монотерапию Сейзаром.

Клинический случай 3

Пациент Р. (2005 г.р.). Наблюдается в ИДНЭ им. Свт. Луки с марта 2015 г., с возраста 9 лет, с диагнозом структурной фокальной височной эпилепсии слева. Приступы: сложные зрительные галлюцинации, фокальные с остановкой активности, с автоматизмами. Состояние после удаления опухоли левой затылочно-височной области (операция проведена в августе 2010 г.). При гистологическом исследовании в Эрлангене идентифицирована ДНЭТ.

Дебют заболевания в 5 лет с появления эпизодов сложных зрительных галлюцинаций. По данным МРТ диагностирована опухоль в левой височно-затылочной области. 24 августа 2010 г. выполнена хирургическая резекция в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко (новообразование по морфологии — ДНЭТ). Ремиссия сразу после операции, без лечения, в течение 3 лет. Возобновление приступов в октябре 2013 г. Проводимая медикаментозная терапия (трилептал, депакин, топамекс, кептра, вимпат, в монотерапии и комбинациях) — без существенного эффекта.

При первом обращении в ИДНЭ им. Свт. Луки в марте 2015 г., в возрасте 9 лет, у ребенка наблюдалось 3 типа приступов. Первый тип — ощущение слабой боли и «вращения», «шевеления» внутри головы. Могут сопровождаться замиранием с остановкой активности, обмяканием и падением. Частота — 1 раз в неделю. Второй тип — состояние дезориентации (не может говорить, не понимает речь, «не знает, кто он, забывает свое имя») длительностью 1–3 мин (возможно сочетание 2 приступов подряд длительностью 1–2 мин). Период восстановления — 1–2 ч (в течение этого времени ребенок забывает названия предметов). Частота — 1–3 раза в неделю. Третий тип — зрительные галлюцинации («округлая неправильная фигура», цветная (желто-сине-зеленый оттенок) в правой верхней части поля зрения). Ежедневно, несколько раз в день.

При неврологическом осмотре очаговых симптомов, в том числе нарушения полей зрения, не выявлено.

Анализ данных НВЭМ. В бодрствовании — продолженное низкоамплитудное неритмичное замедление по левым височным отведениям. Во сне — частые пробеги сгруппированных острых волн, латерализованных по левой гемисфере, с максимумом в височных отведениях.

ВР-МРТ (15.03.2015, Санкт-Петербург): состояние после удаления ДНЭТ левой задневисочной затылочной области. Рубцово-атрофические изменения левой височно-затылочной области с вовлечением коры.

С учетом резистентности приступов к терапии было рекомендовано обследование по прехирургической программе (включающее ВР-МРТ, инвазивные электроды и трактографию) с последующим хирургическим лечением (удаление эпилептогенной зоны), однако с учетом локализации было обращено внимание на риск развития после операции нарушения полей зрения.

Пациент получал вальпроат (депакин хроносфера) 900 мг/сут, лакосамид (вимпат) 150 мг/сут.

Планировалось прехирургическое обследование и лечение в Германии (Schön Klinik Vogtareuth), однако после введения 3-м препаратом ламотриджина в дозе 125 мг/сут в июле 2015 г. были достигнуты ремиссия приступов (в возрасте 9 лет) и нормализация показателей ЭЭГ. ВЭМ от ноября 2016 г.: бодрствование — норма; сон — единичные пик-волновые комплексы в структуре регионального замедления по левым теменным отведениям.

При попытке повышения дозы ламотриджина до 200 мг/сут появились ПЭ: жалобы на головные боли, головокружение, двоение. Состояние улучшилось при снижении дозы до 125 мг/сут, и пациент продолжал терапию в этой дозе. В связи со стойкой ремиссией хирургическое лечение не было проведено. Вальпроат был постепенно отменен без ухудшения состояния, в возрасте 10 лет. Доза ламотриджина повышена до 200 мг/сут без усиления ПЭ. В дальнейшем был постепенно отменен вимпат, и с возраста 11 лет ребенок получает Сейзар в монотерапии.

В настоящее время (последняя консультация проведена 1 марта 2022 г.) пациент находится в состоянии ремиссии длительностью около 6,5 года (в настоящее время возраст пациента — 17 лет), получает Сейзар в монотерапии в дозе 200 мг/сут (100 мг 2 раза в день); концентрация ламотриджина — 4,2 мкг/мл (от марта 2022 г., до приема препарата; норма — 4–10 мкг/мл). Клиническая ремиссия с сентября 2015 г.

Неврологический статус: очаговых симптомов не выявлено.

ВЭМ (март 2022 г., ИДНЭ им. Свт. Луки): периодическое региональное замедление по левым задневисочным отведениям. Во сне — единичные острые волны по центрально-теменным отведениям слева.

МРТ (РДКБ, октябрь 2020 г., консультация проф. А.А. Алиханова): признаки продолженного роста опухоли отсутствуют. В левой задневисочной области имеется постоперационная киста с локально утолщенной корой в области ее латеральных отделов — вероятные признаки краевой ФКД.

Рекомендовано продолжение терапии Сейзаром в прежней дозе. Терапию переносит хорошо. ПЭ отсутствуют.

Комментарии. Таким образом, переход на альтернативную монотерапию Сейзаром был проведен в возрасте 11 лет. Длительное наблюдение позволило подтвердить стойкий эффект Сейзара, который сохраняется и до настоящего времени >6 лет. Этот клинический случай подтверждает возможность безопасного перехода на альтернативную монотерапию Сейзаром и отмены сопутствующих АЭП у детей. Согласно регистрации Сейзар может применяться в монотерапии с 3 лет, если добавлен к другому АЭП, с последующей отменой сопутствующего АЭП. Особенности данного случая также являются лежащие в основе эпилепсии структурные нарушения в мозге, резистентность к антиэпилептической терапии и продолжение приступов, несмотря на проведенное хирургическое лечение и прием 2 АЭП, и высокая эффективность Сейзара, позволившая избежать повторной операции и безопасно перейти на монотерапию Сейзаром.

Клинический случай 4

Пациент Е. (1993 г.р., 29 лет). Наблюдается в ИДНЭ им. Свт. Луки с февраля 2002 г., с 8 лет, с диагнозом структурной лобной эпилепсии (G40.2). Ремиссия с декабря 2008 г. В ноябре 2002 г. при проведении МРТ была диагностирована гамартома мамиллярных тел гипоталамуса. Оперативное вмешательство (деафферентация гамартоты, проведена в ноябре 2008 г.) выполнено в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко. После операции развился транзиторный правосторонний гемипарез, больше в ноге, который в дальнейшем постепенно уменьшился, и в настоящее время сохраняется сухожильная анизорефлексия, явления пареза отсутствуют. Приступы прекратились после операции. До проведения опе-

рации пациент получал ламотриджин 350 мг/сут и клобазам 20 мг/сут. В дальнейшем при сохранении стойкой клинической ремиссии клобазам был постепенно отменен с сентября 2009 г. Пациент получал Сейзар в монотерапии в дозе 350 мг/сут. В дальнейшем доза была постепенно снижена до 200 мг/сут. По данным НВЭМ во сне сохранялись короткие диффузные разряды бифронтальной локализации, больше справа. При консультации в декабре 2019 г. пациент получал Сейзар в дозе 200 мг/сут; концентрация ламотриджина — 6,1 мкг/мл (норма — 4–10 мкг/мл). При анализе НВЭМ: вариант нормы. Эпилептиформная активность отсутствует. В связи с длительной ремиссией было принято решение о постепенном снижении дозы Сейзара. При снижении дозы до 175 мг/сут отмечено ухудшение показателей ЭЭГ в апреле 2020 г. в виде появления эпилептиформной активности (во сне и непосредственно сразу после пробуждения регистрируется низким индексом низкоамплитудная пик-волновая активность с локализацией по правым и левым лобно-центральному отведениям, независимо). Темп снижения дозы Сейзара был замедлен: оставлена доза 150 мг на 6 мес с дальнейшим снижением еще на 25 мг. При консультации в январе 2022 г. по данным НВЭМ зарегистрирована положительная динамика: основная активность фона сохранена, периодическое региональное низкоамплитудное замедление по правым лобно-височным отведениям, эпилептиформная активность отсутствует. При последней консультации 12 июля 2022 г. в возрасте 28 лет стойкий стабильный результат сохраняется, эпилептиформная активность отсутствует в бодрствовании и во сне. Пациент находится в состоянии клинко-электроэнцефалографической ремиссии. В настоящее время продолжает получать Сейзар 50 мг утром и 100 мг вечером (150 мг/сут). Рекомендовано продолжение терапии. Повторная консультация рекомендована через 6 мес. При отсутствии ухудшения — решить вопрос о дальнейшем снижении дозы Сейзара. Терапию переносит хорошо. ПЭ отсутствуют.

Переносимость терапии. Хорошая переносимость Сейзара в нашем наблюдении отмечалась у большинства пациентов (94 (90,4 %)), ПЭ зарегистрированы у 10 (9,6 %) пациентов. Аллергическая кожная сыпь отмечена в 5 (4,8 %) случаях из 104; она появилась в течение первых 2 мес терапии, составила 50 % среди всех ПЭ и была единственной причиной отмены Сейзара из-за плохой переносимости. Транзиторные нарушения со стороны ЦНС и желудочно-кишечные расстройства отмечены у 5 пациентов, не требовали отмены терапии, в дальнейшем не отмечались.

Известно, что ламотриджин (Сейзар) отличается хорошей переносимостью. Сейзар — один из наиболее «мягких» в отношении ПЭ АЭП. За многие годы применения накоплены многочисленные данные о благоприятных параметрах безопасности и переносимости

ламотриджина, включая благоприятное влияние на когнитивные функции, поведение и настроение, в том числе у детей, и благоприятный профиль переносимости у женщин детородного возраста. Основной проблемой являются аллергические реакции; из них наиболее часто встречается кожная сыпь, которая может возникнуть в первые 3 мес (чаще в течение 1-го месяца приема препарата) [10, 16, 21, 22]. Риск появления кожной сыпи достоверно повышается при комбинированной терапии, особенно с вальпроатом. Риск развития аллергической кожной сыпи существенно снижается при медленной титрации дозы препарата в течение 6–8 нед. Также с увеличением возраста ребенка вероятность появления кожной сыпи снижается [10, 16, 21, 22].

В целом преимущества ламотриджина по переносимости отмечены в сравнительных исследованиях. В исследовании S.I. Johannessen и E. Ben-Menachem (2006) при сравнении новых АЭП (ламотриджин, габапентин, леветирацетам и топирамат) ламотриджин находился на 2-м месте после леветирацетама по наилучшей переносимости. По данным наиболее масштабного и фундаментального исследования SANAD, ламотриджин не уступал карбамазепину по клиническим критериям оценки эффективности, однако показал превосходство над карбамазепином по переносимости [49].

Исследование А.М. Пивоваровой и З.К. Горчхановой (2021), включавшее 78 пациентов с различными формами эпилепсии, наблюдавшихся в НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельгищева, также подтвердило хорошую переносимость Сейзара. В 88,4 % случаев Сейзар переносился без ПЭ, в 4 (5 %) случаях отмечены транзиторные нарушения со стороны ЦНС и желудочно-кишечного тракта (тошнота, головокружение, возбудимость), не требовавшие отмены препарата. Отмена препарата потребовалась лишь в 5 (6,4 %) случаях в связи с возникновением сыпи. В нашем наблюдении данные по ПЭ оказались очень близкими: 5 случаев кожной сыпи, потребовавших отмены препарата, и 5 случаев транзиторных желудочно-кишечных и неврологических нарушений, которые прошли самостоятельно и отмены препарата не потребовали.

Многие авторы также подчеркивают хорошую переносимость ламотриджина у пациентов детского возраста [18, 19, 26, 39]. По данным R. Moavero и соавт. (2017), из новых АЭП ламотриджин относится к АЭП с наилучшей переносимостью у детей и наиболее благоприятным влиянием на когнитивные функции детей [59].

Влияние на когнитивные функции, поведение и настроение. У 8 наших пациентов при введении Сейзара было отмечено значительное улучшение настроения и поведения (в 1 случае это дало возможность отменить принимаемые пациенткой антидепрессанты). Ни в одном случае не было отмечено негатив-

ного влияния Сейзара на память, внимание, настроение и поведение (по оценке пациентов, родителей детей и в некоторых случаях — нейропсихолога).

Многие авторы отмечают благоприятное влияние ламотриджина на когнитивные функции, настроение и поведение, в том числе у детей (F. Andersohn и соавт., 2010) [25, 37, 50, 62, 70]. Самый низкий риск развития депрессии и суицида (<1 %) при приеме ламотриджина [62], по данным В.В. Калинина, обусловлен серотонинергическими свойствами препарата, в связи с чем он может оказывать действие, сходное с эффектами антидепрессантов (таких как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина) [50]. Для сравнения, к препаратам из группы высокого риска по развитию депрессии (>10 %) относятся барбитураты, вигабатрин и топирамат, и этот показатель может быть еще выше у пациентов из группы риска, в том числе с проявлениями депрессии до назначения АЭП [62]. Играет роль и преобладающий механизм действия препарата. АЭП с преимущественным влиянием на натриевые каналы (включая ламотриджин), по-видимому, оказывают минимальное воздействие на когнитивные функции (Sankar, Holmes, 2004), в отличие от АЭП с преобладающим ГАМКергическим действием. Хорошая переносимость и благоприятное влияние на настроение, когнитивные функции и качество жизни делают ламотриджин особенно перспективным для применения у детей, подростков и молодых взрослых [37]. По мнению S.I. Johannessen и E. Ben-Menachem (2006), больным эпилепсией с аффективными расстройствами целесообразно назначать ламотриджин, вальпроат или карбамазепин, так как эти АЭП могут применяться как стабилизаторы настроения [49].

По данным обзора R. Moavero и соавт. (2017), из 10 новых АЭП ламотриджин и руфинамид были расценены как препараты с наилучшим влиянием на когнитивные функции детей [59].

Ламотриджин, наряду с карбамазепином, может оказывать положительное влияние на внимание и поведение, а также уменьшает выраженность проявлений синдрома дефицита внимания и гиперактивности у больных эпилепсией [10, 21, 22].

По данным отчета рабочей группы ILAE (ILAE Task Force Report 2016), ламотриджин относится к АЭП с благоприятным влиянием на когнитивные функции у детей, а также является единственным из АЭП с доказанно благоприятным влиянием на поведение у детей с эпилепсией [25].

Приводим обобщающие данные отчета рабочей группы ILAE о действии АЭП на когнитивные функции и поведение детей, основанные на результатах обзора литературы [25].

По данным отчета рабочей группы ILAE (ILAE Task Force Report 2016) «Влияние АЭП на когнитивные функции и поведение у детей» [25]:

- негативные когнитивные эффекты у детей с эпилепсией имеют фенобарбитал, фенитоин, топирамат, зонисамид;
- негативные эффекты на поведение детей: фенобарбитал, вальпроат, габапентин, топирамат, леветирацетам и зонисамид;
- данные в отношении влияния АЭП на когнитивные функции и поведение противоречивы, не доказаны: этосуксимид, клобазам, вигабатрин*, фелбамат*, прегабалин, стирипентол*, руфинамид, лакосамид и ретигабин*;
- нейтральный эффект в отношении когнитивных функций: вальпроат, карбамазепин, габапентин и окскарбазепин;
- нейтральный эффект на поведение: карбамазепин;
- положительные когнитивные эффекты: ламотриджин и леветирацетам;
- положительный эффект на поведение: ламотриджин.

По данным недавно проведенного обзора литературы по вопросу влияния АЭП на поведение, психическую сферу и когнитивные функции при ЭРЭ [73], леветирацетам, перампанел и, в меньшей степени, бриварацетам ассоциированы с психическими и поведенческими нарушениями (включая агрессивность и раздражительность) у пациентов этой категории. Топирамат и, в меньшей степени, зонисамид ассоциированы с речевыми нарушениями, когнитивной заторможенностью и проблемами памяти, а также с негативным влиянием на ряд аспектов когнитивных функций, в то время как ламотриджин, а также леветирацетам и бриварацетам могут оказывать положительный эффект на когнитивные функции. Ламотриджин может вызывать нарушения сна, в то время как перампанел, напротив, может улучшать сон (вероятно, в связи с более выраженным седативным ПЭ). Риск психических и поведенческих ПЭ выше при наличии данных нарушений в анамнезе пациента.

Благоприятное влияние ламотриджина на различные параметры когнитивных функций, поведения и настроения имеет особенно большое значение в связи с высокой частотой встречаемости коморбидных расстройств поведения и настроения у пациентов с эпилепсией. Приводим в качестве примера историю болезни пациентки, у которой выбор Сейзара был обусловлен прежде всего хорошей переносимостью препарата и отсутствием негативного влияния на когнитивные функции и настроение.

Клинический случай 5

Пациентка М. (2005 г.р., 17 лет). Наблюдается в ИДНЭ им. Свт. Луки с 2010 г., с 5 лет. Диагноз: предположительно генетическая фокальная эпилепсия, обусловленная мутацией в гене ANKRD1; когнитивные нарушения.

Перинатальный анамнез не отягощен; раннее развитие — с задержкой психического и речевого развития; наследственность не отягощена.

Дебют приступов в 7,5 мес (инфантильные эпилептические спазмы). Приступы прекратились в возрасте

1-го года жизни на фоне приема вальпроата (депакин). Отмена депакина с февраля 2013 г. Рецидив БСП 22 марта 2020 г.: после длительного отсутствия приступов без лечения в бодрствовании возник БСП (тонический), начавшийся с ороалиментарных автоматизмов и билатеральных жестовых автоматизмов в руках в состоянии спутанного сознания (в это время пациентка обращалась к матери и говорила: «Посмотри на меня»), с последующей постприступной нечеткостью речи. До возникновения данного приступа родители отмечали редкие короткие эпизоды в виде ороалиментарных автоматизмов (эпизоды причмокивания, в это время девочка говорила: «Посмотри на меня»).

При осмотре после рецидива (28 марта 2020 г.): очаговые симптомы отсутствуют. Выявляются умеренные когнитивные нарушения.

При анализе НВЭМ: в начале заболевания на ЭЭГ регистрировалась гипсаритмия. В дальнейшем на ЭЭГ сохранялась эпилептиформная активность в виде доброкачественных эпилептиформных паттернов детства с ведущим очагом в правых затылочных отведениях, с периодическим распространением на правое полушарие, а также на обе гемисферы. Во сне индекс эпилептиформной активности значительно нарастал.

ВР-МРТ 3 Т (2016 г., Москва; консультация снимков проф. Хольтхаузенем): отсутствие значимых эпилептогенных изменений в структуре мозга.

В связи с развитием рецидива возникла необходимость в возобновлении антиэпилептической терапии. С родителями пациентки была проведена беседа о выборе АЭП. С учетом подросткового возраста девочки, фокальной формы эпилепсии в качестве препарата выбора был рекомендован Сейзар (ламотриджин) в монотерапии. При выборе препарата учитывалось также наличие у пациентки нейроэндокринных нарушений и нарушений менструального цикла (до начала лечения АЭП), а также когнитивных и поведенческих нарушений. Сейзар назначен в марте 2020 г. в дозе 200 мг (1 табл) на ночь постоянно длительно. Для минимизации риска развития аллергии была рекомендована медленная титрация Сейзара начиная

*АЭП не зарегистрирован в РФ.

с 12,5 мг/сут, с повышением дозы 1 раз в неделю. На фоне приема Сейзара зарегистрировано 3 фокальных приступа с измененным состоянием сознания, с ороалиментарными автоматизмами и билатеральными жестовыми автоматизмами в руках (в это время девочка говорила: «Посмотри на меня»). Первый приступ возник в конце августа 2020 г. после того, как родители пациентки самостоятельно отменили ей Сейзар на 1 нед. В дальнейшем прием Сейзара был возобновлен и доза увеличена до 300 мг/сут. Видимые приступы отсутствуют с сентября 2020 г.

При последней консультации (12 апреля 2022 г.) в возрасте 16 лет: приступы отсутствуют с сентября 2020 г. По данным последнего ВЭМ (апрель 2022 г., ИДНЭ им. Свт. Луки): основная активность фона в норме. В бодрствовании эпилептиформная активность отсутствует. Во сне — единичные острые волны по правым лобно-центральному отведениям. В целом, выраженная положительная динамика.

При проведении рекомендованного в связи с рецидивом генетического исследования (полное секвенирование экзона, «Геномед»): выявлена гетерозиготная мутация в гене ANKRD1. Заболевание, ассоциированное с геном: синдром KBG (148050), аутосомно-доминантный тип наследования. Хотя рекомендованное исследование мутации в гене ANKRD1 у обоих родителей в настоящее время еще не проведено, высоковероятно, что причиной заболевания является мутация в этом гене в связи со сходством клинической картины. Однако нельзя полностью исключить и структурную этиологию эпилепсии.

В настоящее время получает ламотриджин (Сейзар) 100 мг утром и 200 мг вечером. В связи с ремиссией приступов, выраженной положительной динамикой на ЭЭГ и хорошей переносимостью терапии (отсутствием ПЭ) рекомендовано продолжение монотерапии Сейзаром в дозе 300 мг/сут.

В настоящее время пациентка продолжает принимать Сейзар в монотерапии >2 лет.

Комментарии. С учетом подросткового возраста девочки, фокальной формы эпилепсии в качестве препарата выбора был рекомендован Сейзар (ламотриджин) в монотерапии. При выборе препарата учитывалось также наличие нейроэндокринных нарушений и нарушений менструального цикла (возникших до приема АЭП), а также наличие когнитивных и поведенческих нарушений. Хотя пациентка, находящаяся в подростковом возрасте, страдает когнитивными нарушениями, и по этой причине вопрос ее будущего деторождения не выходит на первый план (в отличие от пациенток данной возрастной группы с нормальным интеллектом, способных жить самостоятельно и планирующих создание семьи), выбор препарата, не усугубляющего имеющиеся у девочки нейроэндокринные нарушения и обладающего благоприятным влиянием на когнитивные функции и поведение, способствует повышению качества жизни семьи.

Следующая история демонстрирует улучшение психического состояния пациентки после замены топирамата на Сейзар в монотерапии.

Клинический случай 6

Пациентка М. (1993 г.р., 28 лет). Наблюдается в ИДНЭ им. Свт. Луки с 2008 г., с 15 лет, с диагнозом фокальной эпилепсии неустановленной этиологии (G40.9). Приступы: фокальные с автоматизмами с нарушением сознания, БСП. Дебют приступов с 3 лет.

Длительно принимала топамакс, приступы отсутствовали.

В связи с длительной клинко-электроэнцефалографической ремиссией топамакс был постепенно отменен с сентября 2013 г. В июле 2014 г. рецидив БСП без терапии и ухудшение показателей ЭЭГ (впервые возникло периодическое неритмичное замедление по правой височной области с включением комплексов острая—медленная волна, преимущественно во сне). В связи с рецидивом терапия топамаксом была возобновлена в дозе 100 мг/сут; приступы отсутствовали, сохранялась клинко-электроэнцефалографическая ремиссия. Однако спустя 3 года, в декабре 2017 г., отмечено выраженное ухудшение психического состояния пациентки (проявления депрессии, необычные идеи, странности поведения), в связи с ухудшением состояния пациентка прекратила обучение в магистратуре. Консультирована психиатром, диагностирован депрессивный эпизод. Проводилась терапия антидепрессантами. В связи с потенциальным негативным эффектом топирамата на психическое состояние проведена замена топамакса на ламотриджин с января 2018 г. На фоне замены терапии и приема ламотриджина сохраняется клинко-электроэнцефалографическая ремиссия.

Психическое состояние пациентки постепенно улучшилось. При повторной консультации психиатра (декабрь 2019 г.) диагностировано органическое эмоционально-лабильное расстройство. Аффективных нарушений не выявлено. Дополнительной терапии не получает. Отмена терапии антидепрессантами с июля 2019 г.

При последней консультации в ИДНЭ им. Свт. Луки 3 марта 2022 г.: сохраняется ремиссия приступов с июля 2014 г. ВЭМ (март 2022 г.): основная активность фона в норме; в бодрствовании — норма; во сне — единичные острые волны по правым височным отведениям.

Пациентка находится в состоянии клинко-электроэнцефалографической ремиссии в течение 6 лет.

В настоящее время продолжает принимать Сейзар в дозе 150 мг/сут: 75 мг утром и 75 мг вечером. Концентрация ламотриджина — 5,1 мкг/мл (минимальная) (норма — 4–10 мкг/мл). Терапию переносит хорошо. ПЭ не отмечается.

Комментарии. Данный клинический пример подчеркивает благоприятное влияние Сейзара на психическую сферу пациентки. Замена топамакса на Сейзар привела

к исчезновению симптомов депрессии, и в последующем стала возможной отмена антидепрессантов; психическое состояние пациентки длительно остается стабильным при сохранении длительной клинико-электроэнцефалографической ремиссии.

В ситуациях, когда приступы возобновляются после длительной ремиссии и женщина находится в детородном возрасте, препаратом выбора в связи с оптимальными параметрами переносимости и безопасности у женщин детородного возраста может быть ламотриджин (Сейзар). Две представленные истории болезни иллюстрируют трудности выбора АЭП у женщин детородного возраста, также имеющих сопутствующие когнитивные и/или психические нарушения. Эти клинические случаи демонстрируют преимущество выбора в пользу ламотриджина как в связи с благоприятным влиянием препарата на психическую сферу и когнитивные функции, так и с отсутствием негативного влияния на репродуктивную функцию у женщин детородного возраста (вопрос, который подробно обсуждается в следующем разделе).

Переносимость и безопасность Сейзара у женщин детородного возраста: влияние на репродуктивную систему у женщин и безопасность во время беременности. В нашем наблюдении участвовало 12 женщин детородного возраста, из них 10 получали Сейзар в монотерапии. При применении Сейзара не отмечено влияния на эндокринную систему, не выявлено статистически значимого изменения массы тела и развития нейроэндокринных нарушений; препарат не оказывал негативного влияния на формирование репродуктивной функции в подростковом периоде. Это является важным преимуществом Сейзара в лечении эпилепсии у женщин и девочек подросткового возраста. Важно, что ламотриджин относится к АЭП, не влияющим на массу тела и не приводящим к развитию косметических ПЭ, что позволяет избежать многих осложнений терапии и значительно повышает комплаентность лечения, особенно у девочек-подростков и молодых женщин [28, 66, 67].

В настоящее время наиболее безопасными препаратами у женщин, в том числе при беременности (в связи с наименьшим тератогенным риском), считаются ламотриджин и леветирацетам, также появляются данные об относительной безопасности окскарбазепина. По данным регистров беременности, наименьший риск тератогенного воздействия связан с приемом ламотриджина и леветирацетама, сопоставим при их приеме и находится в пределах 2,0–2,4 % (для сравнения, частота пороков развития без лечения составила 1,1 %) [72]. Для сравнения, применение вальпроата во время беременности сопряжено с наиболее высоким тератогенным риском (5,4–20,3 %), при этом риск значительно повышен при применении суточной дозы >600 мг и особенно высок при дозе >1000 мг/сут [44].

Эти закономерности прослеживаются при анализе большинства регистров беременности. Например, в исследовании D.G. Vossler (2019), сравнивающем тератогенный эффект 8 АЭП по данным регистра EURAP, охватывающего 42 страны, частота пороков развития для ламотриджина и леветирацетама остается наименьшей и составляет 74 (2,9 %) из 2514 случаев беременности для ламотриджина, 10 (3,0 %) случаев из 333 для окскарбазепина и 17 (2,8 %) из 599 для леветирацетама [76]. Хотелось бы обратить внимание на то, что число случаев беременности при приеме ламотриджина значительно превышает число наблюдений для других новых АЭП. Таким образом, безопасность ламотриджина при беременности значительно лучше изучена, чем эффект других новых АЭП. И с учетом этого фактора очень важно, что ламотриджин расценен как безопасный препарат.

По данным недавно опубликованного исследования течения 123 беременностей у 110 женщин с эпилепсией, получающих политерапию АЭП, в целом частота пороков развития на фоне политерапии АЭП составила 10,4 %, и наиболее высокий риск врожденных пороков развития был отмечен при приеме вальпроата (ОР 4,441; 95 % ДИ 1,165–16,934; $p = 0,029$), фенобарбитала (ОР 13,636; 95 % ДИ 2,146–86,660; $p = 0,006$) и топирамата (ОР 7,527; 95 % ДИ 1,764–32,118; $p = 0,006$) [71].

Безопасность применения при беременности новых АЭП, появившихся в последние годы, еще находится в процессе изучения, и в настоящее время данных недостаточно.

Несмотря на доказанно достаточно высокий тератогенный риск в случае приема матерью вальпроата во время беременности, с другой стороны, отказ от вальпроата может привести к ухудшению течения эпилепсии. Особенно опасны для плода общие судорожные приступы, которые ассоциируются с гипоксией и лактат-ацидозом, что может привести к асфиксии плода [46, 74]. Врач должен информировать женщину обо всех возможных рисках, связанных с приемом вальпроата и отказом от его применения. Ответственность в принятии решения о приеме вальпроата должна быть разделена между пациенткой и лечащим врачом [55].

По данным регистра EURAP, применение низких доз вальпроата в политерапии было ассоциировано с менее высокой частотой пороков развития, чем при приеме вальпроата в высоких дозах в монотерапии [74].

Одним из возможных путей решения проблемы дисбаланса между высокой эффективностью вальпроата при ИГЭ и плохой переносимостью у женщин детородного возраста может быть переход на комбинацию Сейзара и вальпроата (со значительным снижением дозы последнего препарата до более безопасного уровня).

В 2 случаях в нашем наблюдении у женщин репродуктивного возраста Сейзар был добавлен 2-м препаратом к вальпроату, что позволило уменьшить дозу

вальпроата в 2 раза и улучшить переносимость лечения. В обоих этих случаях проводилась попытка полной замены вальпроата на Сейзар с учетом как репродуктивного возраста пациентки, так и выраженных ПЭ вальпроата (повышение массы тела, отеки, нарушение менструального цикла, угревая сыпь, алопеция). Однако полный переход на монотерапию Сейзаром в этих случаях оказался невозможным, в одном случае (пациентка М., 1982 г.р., диагноз ЮМЭ) в связи с недостаточной эффективностью монотерапии и в другом (пациентка М., 2006 г.р., диагноз ЮМЭ) — в связи с появлением ПЭ (двоение) при попытке увеличить дозу Сейзара. В обоих случаях введение Сейзара позволило уменьшить дозу депакина с 1500 до 750 мг/сут, что очень важно с учетом плохой переносимости вальпроата в этих случаях и детородного возраста пациенток (так как наиболее токсичными для плода считаются суточные дозы вальпроата >1000 мг) [74].

Приводим данные истории болезни одной из этих 2 пациенток.

Клинический случай 6

Пациентка М. (1982 г.р., 40 лет). Наблюдается в ИДНЭ им. Свт. Луки с 2004 г., с 22 лет, с диагнозом ЮМЭ. На фоне приема вальпроата (депакин хроно) в дозе 1500 мг/сут была достигнута длительная клиническая ремиссия. При попытке очень медленного снижения дозы депакина до 250 мг на ночь спустя 5 лет ремиссии возник рецидив (ГСП), что привело к возобновлению приема депакина в дозе 1000 мг/сут. В 2014 г. на фоне 5-летней ремиссии в связи с выраженными ПЭ (повышение массы тела, нарушение менструального цикла, выпадение волос, отеки ног) по настоянию пациентки был рекомендован постепенный переход на ламотриджин в дозе 200 мг/сут. На фоне монотерапии ламотриджином возник рецидив ГСП в декабре 2015 г. (через 6 мес после замены препарата), с тех пор ГСП продолжались с частотой до 4 раз в год, однако общее состояние пациентки улучшилось. В связи с недостаточной эффективностью монотерапии ламотриджином в июне 2017 г. к терапии был добавлен 2-м препаратом депакин в минимальной дозе 750 мг/сут (однократно на ночь). После повторного введения депакина переносимость терапии вновь ухудшилась, и возобновились нейроэндокринные ПЭ в виде повышения массы тела, нарушения менструального цикла, выпадения волос и отеков ног, однако в течение 2 лет состояние стабилизировалось, и в настоящее время пациентка расценивает переносимость терапии как хорошую и не отмечает ПЭ. Приступы отсутствуют с июля 2017 г. до настоящего времени. В настоящее время пациентка принимает ламотриджин (Сейзар) 100 мг утром в комбинации с вальпроатом (депакин хроно) 750 мг вечером.

Одна наша пациентка родила здорового ребенка (в 2020 г.) на фоне монотерапии Сейзаром в дозе 350 мг/сут. Приводим данные истории болезни этой пациентки.

Клинический случай 7

Пациентка З. (1987 г.р., 35 лет). Наблюдается в ИДНЭ им. Свт. Луки с диагнозом СФЭ. Приступы: фокальные, билатеральные судорожные (тонико-клонические). Ремиссия приступов с 2005 г.

Перинатальный анамнез отягощен: стремительные роды. Раннее развитие по возрасту.

Дебют эпилептических приступов с 11 лет.

По данным МРТ: атрофия правого гиппокампа.

Получала вальпроат, без эффекта. Приступы купированы при введении ламотриджина в 2005 г. С 2016 г. получает Сейзар 150 мг утром и 200 мг вечером (350 мг/сут).

Концентрация ламотриджина в крови — 8 мкг/мл. Масса тела пациентки — 90 кг.

Приступы отсутствуют с 2005 г. На ЭЭГ на фоне приема Сейзара эпилептиформная активность отсутствует. Пациентка находится в состоянии длительной клинико-электроэнцефалографической ремиссии.

В 2020 г. пациентка родила здорового ребенка на фоне приема Сейзара в дозе 350 мг/сут.

Представляет интерес недавно опубликованное исследование, демонстрирующее эффективность и безопасность Сейзара (в том числе и во время беременности) у женщин репродуктивного возраста [6]. В анализ включено 142 пациентки с фокальными формами эпилепсии. При инициальной монотерапии Сейзаром ремиссия была достигнута у 39 (65 %) пациенток; в 13 (21,7 %) случаях количество приступов сократилось до 75 %, у 6 (10 %) пациенток — до 50 %, у 2 (3,3 %) пациенток не удалось сократить количество приступов на фоне монотерапии в терапевтической дозе 400 мг/сут. Замена терапии в связи с планируемой беременностью была проведена при лечении вальпроатом у 11 пациенток, при лечении топираматом — у 2, при лечении бензоналом — у 1 пациентки. В связи с отсутствием эффективности 15 пациенток были также переведены с вальпроата, карбамазепина, леветирацетама, топирамата на монотерапию Сейзаром в дозе 200–400 мг/сут. На протяжении исследования ремиссия приступов была достигнута у 16 (55,1 %) пациенток, у 8 (27,6 %) пациенток количество приступов сократилось на 75 %, у 3 (10,3 %) пациенток — на 50 %, и у 2 (6,9 %) пациенток добиться снижения количества приступов не удалось. Таким образом, лечение было эффективным в 96 % случаев. За период наблюдения у 42 пациенток наступила беременность. Из них 20 пациенток получали Сейзар: 8 пациенток получали Сейзар в монотерапии после предшествующей терапии; 5 пациенток — с впервые установленным диагнозом эпилепсии и первичным назначением АЭП (Сейзар); 7 пациенток получали Сейзар в сочетании с леветирацетамом. В 2 случаях отмечено прерывание беременности на ранних сроках по неуточненным причинам. Рождено 40 здоровых детей. В 5 случаях проведено кесарево сечение по акушерским показаниям, остальные беременности разрешились естественными родами [6].

Три взрослые пациентки в нашем наблюдении получали Сейзар однократно в сутки: в 2 случаях — на ночь, в 1 случае — утром в дозе 200 мг/сут, что дополнительно позволяло улучшить как переносимость, так и приверженности терапии.

Выводы

Наше наблюдение подтверждает высокую эффективность Сейзара. Высокая эффективность (ремиссия или уменьшение частоты приступов более чем на 50 %) была достигнута у 78,8 % пациентов, при этом в 45,2 % случаев достигнута клиническая ремиссия. Препарат был отменен в связи с низкой эффективностью или потерей эффекта лишь у 17 (16 %) пациентов из 104. Обращаем внимание на низкий показатель отмены в связи с полным отсутствием эффекта — всего 9 (8,6 %) случаев. Очень важно, что в нашем наблюдении случаев агравации приступов отмечено не было.

Наибольшая эффективность Сейзара отмечена при фокальных эпилепсиях структурных, предположительно структурных, структурно-генетических и неустановленной этиологии, а также при синдромах ИГЭ. Сейзар был наиболее эффективен при СФЭ, в том числе при структурно-генетической, предположительно структурной и фокальной эпилепсии неустановленной этиологии: клиническая ремиссия — у 32 (64 %) пациентов из 50, выраженный терапевтический эффект — у 40 (80 %). Наибольший эффект отмечен при фокальных приступах и БСП при СФЭ, а также при синдроме ФЭДСИМ-ДЭПД и фокальной эпилепсии неустановленной этиологии.

Мы представили примеры успешного перехода на альтернативную монотерапию Сейзаром с последующей отменой сопутствующих АЭП при сохранении ремиссии, в том числе у ребенка 11 лет. Согласно инструкции по применению, Сейзар может применяться в монотерапии с 3 лет, если добавлен к другому АЭП, с последующей отменой сопутствующего АЭП.

При ИГЭ частота ремиссии при применении Сейзара составила 63,6 %, терапевтический эффект — 72 %. Показатель ремиссии был высоким, но общий показатель терапевтического эффекта — немного ниже, чем в других группах.

При генетических эпилепсиях эффективность Сейзара была несколько ниже, и у некоторых пациентов со временем отмечался феномен «ускользания эффективности». Однако эта группа включала наиболее тяжелые, резистентные формы. Наименее эффективна терапия Сейзаром была при тонических приступах, атипичных абсансах и миоклонических приступах при ГГЭ, а также при приступах, ассоциированных с лихорадкой, — при синдроме Драве и мутациях в генах *SCN9A*, *SCN1A* и *PCDH19*.

Эффективность Сейзара при генетических эпилепсиях была наиболее высока при фокальных приступах

и некоторых формах ГГЭ, в том числе при мутации в гене *CACNA1H* и при некоторых хромосомопатиях.

В группе генетической эпилепсии была ниже частота ремиссии — 19 %. Однако терапевтический эффект в целом составил 79 %.

В случае недостаточного эффекта при монотерапии у пациентов с ИГЭ и ГГЭ можно рассмотреть возможность комбинации Сейзара с этосуксимидом (при абсансах) или с небольшой дозой вальпроата — в тех случаях, когда ремиссия сохраняется только при применении вальпроата.

Подтверждена хорошая переносимость Сейзара, отмеченная более чем у 90 % пациентов. Отмена терапии из-за ПЭ потребовалась лишь в 4,8 % случаев (кожная сыпь). Основная проблема — возможность развития аллергических реакций, которые во всех случаях требуют отмены препарата. В нашем наблюдении аллергическая реакция (кожная сыпь) была единственной причиной отмены Сейзара в связи с плохой переносимостью. Остальные ПЭ (со стороны ЦНС и желудочно-кишечного тракта) были транзиторными и не требовали отмены препарата.

Одна пациентка родила здорового ребенка (в 2020 г.) на фоне монотерапии Сейзаром в дозе 350 мг/сут. Сейзар — оптимальный препарат для женщин репродуктивного возраста, что доказано данными многочисленных исследований. В тех случаях, когда вальпроат высокоэффективен и отказ от его применения приводит к срыву ремиссии, решением проблемы может быть комбинация Сейзара с вальпроатом, позволяющая снизить дозу вальпроата и улучшить переносимость лечения. Это позволяет оптимизировать терапию у женщин детородного возраста и в целом улучшает переносимость лечения. В 2 случаях добавление Сейзара к вальпроату у пациенток репродуктивного возраста в нашем наблюдении позволило снизить дозу вальпроата вдвое, что привело к значительному улучшению переносимости терапии и качества жизни.

У 8 пациентов при введении Сейзара было отмечено значительное улучшение настроения и поведения (в 1 случае стала возможной отмена антидепрессантов, ранее назначенных в связи с диагностированной депрессией). Ни в одном случае при приеме Сейзара не было отмечено негативного влияния на настроение и поведение, память, внимание и другие когнитивные функции (по оценке пациентов и родителей детей).

Сейзар может быть препаратом выбора у пациентов с нарушениями настроения (аффективными расстройствами), так как является стабилизатором настроения.

Высокую эффективность и хорошую переносимость Сейзара подтверждает факт приверженности лечению: 82 (78,8 %) из 104 пациентов продолжили прием препарата спустя 6 мес терапии и 66 % — более 12 мес.

Таким образом, наши данные продемонстрировали высокую эффективность и хорошую переносимость Сейзара в моно- и политерапии в отношении

широкого спектра эпилептических приступов и форм эпилепсии. Наблюдение показало, что по критериям эффективности и переносимости Сейзар может быть стартовым препаратом монотерапии при многих

эпилептических синдромах. Сейзар может считаться «золотым стандартом» в лечении эпилепсии, с достаточно высокой эффективностью, отличной переносимостью и минимальным тератогенным воздействием.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бархатов М.В., Бахтин И.С., Беляев О.В., Ямин М.А. Оценка эффективности и переносимости ламотриджина (Сейзара®) в лечении идиопатической генерализованной эпилепсии у лиц женского пола: многоцентровое исследование. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2021;13(4):325–37. DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.103
Barhatov M.V., Bahtin I.S., Belyaev O.V., Yamin M.A. Assessing the efficacy and tolerability of lamotrigine (Sazar®) in the treatment of idiopathic generalized epilepsy in females: a multicenter study. Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions 2021;13(4):325–37. (In Russ.). DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.103
2. Власов П.Н. Эпилепсия у женщин: клинические, электрофизиологические, гормональные и терапевтические аспекты. Автореф. дисс.... д-ра мед. наук. М., 2000. 39 с.
Vlasov P.N. Epilepsy in women: clinical, electrophysiological, hormonal, and therapeutic aspects. Summary of thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 2000. 39 p. (In Russ.)
3. Железнова Е.В., Калинин В.В. Эпилепсия у женщин (нейропсихоэндокринный аспект). М.: Фантом Пресс, 2010. 224 с.
Zheleznova E.V., Kalinin V.V. Epilepsy in women (neuropsychoen-docrine aspect). Moscow: Fantom Press, 2010. 224 p. (In Russ.)
4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Сейзар.
Sazar: medication package insert. (In Russ.)
5. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: Руководство для врачей. М.: Бином, 2019. 896 с.
Karlova V.A. Epilepsy in children and adult men and women: guide-line for physicians. Moscow: Binom, 2019. 896 p. (In Russ.)
6. Ларина И.В. Актуальные вопросы ведения беременности у пациен-ток с эпилепсией. Вестник эпилептологии 2021:36–47.
Larina I.V. Pregnancy management in patients with epilepsy. Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology 2021:36–47. (In Russ.)
7. Максимова Э.Л., Железнова Е.В., Соколова Л.В. Ламиктал в лечении эпилепсии у женщин. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2003;28–33.
Maksimova E.L., Zheleznova E.V., Sokolova L.V. Lamictal in the treat-ment of epilepsy in women. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2003;2(103):28–33. (In Russ.)
8. Мухин К.Ю. Идиопатическая фокальная эпилепсия с псевдо-генерализованными приступами – особая форма эпилепсии в детском возрасте. Русский журнал детской неврологии 2009;4(2):3–19.
Mukhin K.Yu. Idiopathic focal epilepsy with pseudogeneralized seizures: a special form of epilepsy in children. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2009;4(2):3–19. (In Russ.)
9. Мухин К.Ю. Эпилепсия с миоклонически-астатическими приступами (синдром Дозе). В кн.: Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. М.: Арт-Биз-нес-Центр, 2000. С. 150–157.
Mukhin K.Yu. Epilepsy with myoclonic-astatic seizures (Doose syndrome). In: Idiopathic forms of epilepsy: systematics, diagnos-tics, and therapy. Moscow: Art-Bizness-Tsenter, 2000. Pp. 150–157. (In Russ.)
10. Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю., Бобылова М.Ю. и др. Эпилепти-ческие синдромы. Диагностика и терапия. Руководство для врачей. 5-е изд-е. М.: Бином, 2020. 672 с.
Mukhin K.Yu., Glukhova L.Yu., Bobylova M.Yu. et al. Epileptic syndromes. Diagnostics and therapy. Guideline for physicians. 5th edn. Moscow: Binom, 2020. 672 p. (In Russ.)
11. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Современные подходы в лечении синдрома Леннокса–Гасто (обзор литературы). Русский жур-нал детской неврологии 2018;13(2):34–57.
DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-2-34-57
Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. Current approaches to the treatment of Lennox–Gastaut syndrome (literature review). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2018;13(2): 34–57. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-2-34-57
12. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Юношеская миоклоническая эпи-лепсия: акцент на применение топирамата (обзор литературы и собственные данные). Русский журнал детской неврологии 2017;12(2):8–20. DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-2-8-20
Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. Juvenile myoclonic epilepsy: focus on the use of topiramate (literature review and own data). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2017;12(2):8–20. (In Russ.). DOI: 17650/2073-8803-2017-12-2-8-20
13. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Какаулина В.С., Бобылова М.Ю. Определение и классификация эпилепсии. Проект Междуна-родной противозипилептической лиги по классификации и де-финиции эпилептических синдромов от 2021 г. Русский жур-нал детской неврологии 2022;17(1):6–95. DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-1-6-95
Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Kakaulina V.S., Bobylova M.Yu. Classification and definition of epilepsy. Position paper by the Inter-national League Against Epilepsy on Nosology and Definitions of Epilepsy Syndromes dated 2021. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2022;17(1):6–95. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-1-6-95
14. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Какаулина В.С., Бобылова М.Ю. Проект международной классификации эпилептических син-дромов 2021 г. с обсуждением. М.: Русский печатный двор, 2022. 160 с.
Muhin K.Yu., Pylaeva O.A., Kakaulina V.S., Bobylova M.Yu. Propo-sed international Classification of epileptic syndromes 2021 and its dis-cussion. Moscow: Russkiy pechatniy dvor, 2022. 160 c. (In Russ.)
15. Мухин К.Ю. Приоритеты терапии при идиопатических гене-рализованных эпилепсиях. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2021;13(1S):71–3.
DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.082
Mukhin K.Yu. Priorities of therapy for idiopathic generalized epi-lepsy. Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Pa-roxysmal Conditions 2021;13(1S):71–3. (In Russ.). DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.082
16. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Миронов М.Б. Эффективность и переносимость ламотриджина в лечении идиопатических фокальных и генерализованных форм эпилепсии в монотера-пии и в политерапии у детей и подростков. Русский журнал детской неврологии 2013;8(1):3–12. DOI: 10.17650/2073-8803-2013-8-1-3-12

- Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Mironov M.B. Efficacy and tolerability of lamotrigine in monotherapy and polytherapy of idiopathic focal and generalized forms of epilepsy in children and adolescents. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology* 2013;8(1):3–12. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2013-8-1-3-12
17. Об эффективности, безопасности и оценке результатов лекарственной терапии больных эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2021;13(3):3–7. DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.093
Efficacy, safety, and outcomes of pharmacotherapy in epilepsy patients. *Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions* 2021;13(3):3–7. (In Russ.). DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.093
 18. Петрухин А.С., Бурд Г.С., Мухин К.Ю. и др. Ламиктал в лечении эпилепсии у детей. Социальная и клиническая психиатрия 1996;6(3):121–4. Petrukhin A.S., Burd G.S., Mukhin K.Yu. et al. Lamictal in the treatment of children with epilepsy. *Sotsialnaya i klinicheskaya psikhiaetriya = Social and Clinical Psychiatry* 1996;6(3):121–4. (In Russ.)
 19. Петрухин А.С., Мухин К.Ю., Калинина Л.В., Пылаева О.А. Ламиктал: поли- и монотерапия эпилепсии. Психиатрия и психофармакотерапия, приложение № 1 Эпилепсия: диагностика и лечение 2004:20–5. Petrukhin A.S., Mukhin K.Yu., Kalinina L.V., Pylaeva O.A. Lamictal: poly- and monotherapy of epilepsy. *Psychiatry and psychopharmacotherapy, suppl. No. 1. Epilepsy: diagnosis and treatment* 2004:20–5. (In Russ.)
 20. Пивоварова А.М., Горчханова З.К. Оценка эффективности и переносимости ламотриджина (Сейзара) в моно- и полите- рии при генерализованных и фокальных эпилепсиях. Опыт применения ламотриджина (Сейзара) в НИКИ педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева за период 2019–2021 гг. Вестник эпилепто- логии 2021:19–29. Pivovarova A.M., Gorchkhanova Z.K. Efficacy and tolerability of lamotrigine (Sazar) in mono- and polytherapy for generalized and focal epilepsy. Experience with lamotrigine (Sazar) in Yu.E. Veltischev Institute of Pediatrics in 2019–2021. *Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology* 2021:19–29. (In Russ.)
 21. Пылаева О.А., Мухин К.Ю. Актуальные вопросы безопасности и переносимости антиэпилептической терапии: акцент на применение препаратов вальпроевой кислоты (обзор лите- ратуры). Русский журнал детской неврологии 2019;14(3):37–60. DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-3-37-58
Pylaeva O.A., Mukhin K.Yu. Safety and tolerability of antiepileptic therapy: emphasis on the use of valproates (literature review). *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology* 2019;14(3):37–60. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-3-37-58
 22. Пылаева О.А., Мухин К.Ю. Эффективность и переносимость Сейзара (ламотриджин) в лечении эпилепсии (опыт Института детской неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки). Русский журнал детской неврологии 2020;15(2):17–41. DOI: 10.17650/2073-8803-2020-15-2-17-41
Pylaeva O.A., Mukhin K.Yu. Efficacy and tolerability of Seizar (la- motrigine) in the treatment of epilepsy (experience of Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy). *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology* 2020;15(2):17–41. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2020-15-2-17-41
 23. Пылаева О.А., Мухин К.Ю., Миронов М.Б. Эффективность, безопасность и переносимость ламотриджина в лечении эпи- лепсии. Русский журнал детской неврологии 2012;7(4):41–54. Pylaeva O.A., Mukhin K.Yu., Mironov M.B. Efficacy, safety and tolerability of lamotrigine in the treatment of epilepsy. *Russkiy zhur- nal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology* 2012;7(4):41–54. (In Russ.)
 24. Резолюция заседания экспертов Российской Противозэпилеп- тической Лиги по вопросам терапии женского контингента больных эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состо- яния 2019;11(2):195–9. Resolution of the experts from the Russian League against Epilepsy on the treatment of female patients with epilepsy. *Epilepsiya i parok- sizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions* 2019;11(2):195–9. (In Russ.)
 25. Aldenkamp A., Besag F., Gobbi G. et al. Psychiatric and Beha- vioural Disorders in Children with Epilepsy (ILAE Task Force Report): Adverse cognitive and behavioural effects of antiepileptic drugs in children. *Epileptic Disord* 2016.
 26. Arzimanoglou A. Treatment options in paediatric epilepsy syndromes. *Epileptic Disord* 2002;3:217–25.
 27. Barron T.F., Hunt S.L., Hoban T.F., Price M.L. Lamotrigine monotherapy in children. *Pediatr Neurol* 2000;23(2):160–3.
 28. Ben-Menachem E. Weight issues for people with epilepsy – a review. *Epilepsia* 2007;48:42–5.
 29. Besag F.M. Behavioural effects of the newer antiepileptic drugs: an update. *Expert Opin Drug Saf* 2004;3(1):1–8.
 30. Besag F.M., Dulac O., Alving J., Mullens E.L. Seizure. Long-term safety and efficacy of lamotrigine (Lamictal) in paediatric patients with epilepsy. *Seizure* 1997;6(1):51–6. DOI: 10.1016/s1059-1311(97)80053-2
 31. Biraben A., Allain H., Scarabin J.M. et al. Exacerbation of juvenile myoclonic epilepsy with lamotrigine. *Neurology* 2000;55:1758.
 32. Bodenstern-Sachar H., Gandelman-Marton R., Ben-Zeev B. et al. Outcome of lamotrigine treatment in juvenile myoclonic epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2011;124(1):22–7.
 33. Brodie M.J., Richens A., Yuen A.W. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. UK Lamotrigine/Carbamazepine Monotherapy Trial Group. *Lancet* 1995;345(8948):476–9.
 34. Carrazana E.J., Wheeler S.D. Exacerbation of juvenile myoclonic epilepsy with lamotrigine. *Neurology* 2001;56:1424–5.
 35. Cerminara C., Montanaro M.L., Curatolo P., Seri S. Lamotrigine- induced seizure aggravation and negative myoclonus in idiopathic rolandic epilepsy. *Neurology* 2004;27;63(2):373–5.
 36. Chadwick D., Marson T. Choosing a first drug treatment for epilepsy after SANAD: randomized controlled trials, systematic reviews, guidelines and treating patients. *Epilepsia* 2007;48(7):1259–63.
 37. Cramer J.A., Hammer A.E., Kustra R.P. Improved mood states with lamotrigine in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004;5(5):702–7.
 38. Cross J.H., Auvin S., Falip M. et al. Expert opinion on the manage- ment of Lennox–Gastaut syndrome: treatment algorithms and practical considerations. *Front Neurol* 2017;8:505.
 39. Dulac O. The use of lamotrigine in children. *Rev Contemp Pharma- cother* 1994;5:133–9.
 40. Epilepsies: diagnosis and management (2012 updated 2016). NICE guideline CG137. *Epileptic Disord* 2019;21(6):497–517. DOI: 10.1684/epd.2019.1105
 41. Eriksson A.S., Nergardh A., Hoppu K. The efficacy of lamotrigine in children and adolescents with refractory generalized epilepsy: a randomized, double-blind, crossover study. *Epilepsia* 1998;39(5): 495–501. DOI: 10.1111/j.1528.1157.1998.tb01411.x
 42. Faught E., Matsuo F.U., Schachter S. et al. Long-term tolerability of lamotrigine: data from a 6-year continuation study. *Epilepsy Behav* 2004;5(1):1–6.
 43. Frank L.M., Casale E., Womble G., Manasco P. Lamictal is effec- tive for the treatment of newly-diagnosed typical absence seizures in children and adolescents. *Ann Neurol* 1997;42(3):489.
 44. Galappaththy P., Liyanage C.K., Lucas M.N. et al. Obstetric outcomes and effects on babies born to women treated for epilepsy during pregnancy in a resource limited setting: a comparative cohort study.

- BMC Pregnancy Childbirth 2018;18(1):230.
DOI: 10.1186/s12884-018-1857-3
45. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013;54(3):551–63.
 46. Hiilesmaa V.K. Fetal and Maternal Risks with Seizures. In: *Epilepsy in Women*. Ch. 6. Wiley-Blackwell, 2013. Pp. 115–127.
DOI: 10.1002/9781118531037.ch10
 47. Hirsch E., French J., Scheffer I. et al. Definition of the idiopathic generalized epilepsy syndromes: position paper by the ILAE Task Force on nosology and definitions. *Epilepsia* 2022;63(6):1475–99.
DOI: 10.1111/epi.17236
 48. Hu X., Wang Y., Jing M. et al. Dramatic response to lamotrigine in two patients with refractory epilepsy due to calcium channel mutations. *Epileptic Disord* 2022;24(6):1–3.
DOI: 10.1684/epd.2022.1493
 49. Johannessen S.I., Ben-Menachem E. Management of focal-onset seizures. An update on drug treatment. *Drugs* 2006;66(13):1701–25.
 50. Kalinin V.V. Suicidality and antiepileptic drugs: is there a link? *Drug Saf* 2007;30:123–42.
 51. Kaminow L., Schimschock J.R., Hammer A.E., Vuong A. Lamotrigine monotherapy compared with carbamazepine, phenytoin, or valproate monotherapy in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003;4(6):659–66.
 52. Kessler S.K., McGinnis E. A practical guide to treatment of childhood absence epilepsy. *Paediatr Drugs* 2019;21(1):15–24.
DOI: 10.1007/s40272-019-00325-x
 53. Liu Y.T., Zhang L.L., Huang L., Zeng L.N. Lamotrigine monotherapy in children with epilepsy: a systematic review. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2016;18(7):582–8.
 54. Machado R. Efficacy and tolerability of lamotrigine in juvenile myoclonic epilepsy in adults: A prospective, unblinded randomized controlled trial. *Seizure* 2013;22:846–55.
 55. Macfarlane A., Greenhalgh T. Sodium valproate in pregnancy: what are the risks, and should we use a shared decision-making approach? *BMC Pregnancy Childbirth* 2018;18:200.
 56. Marson A.G., Al-Kharusi A.M., Alwaidh M. et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369(9566):1000–15.
 57. Marson A., Burnside G., Appleton R. et al. The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of valproate versus levetiracetam for newly diagnosed generalised and unclassifiable epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial. *Lancet* 2021;397(10282):1375–86.
DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00246-4
 58. Marson A., Burnside G., Appleton R. et al. The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of levetiracetam, zonisamide, or lamotrigine for newly diagnosed focal epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial. SANAD II collaborators. *Lancet* 2021;397(10282):1363–74. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00247-6
 59. Moavero R., Santarone M.E., Galasso C., Curatolo P. Cognitive and behavioral effects of new antiepileptic drugs in pediatric epilepsy. *Brain Dev* 2017;39(6):464–9. DOI: 10.1016/j.braindev.2017.01.006
 60. Montouris G.D., Wheless J.W., Glauser T.A. The efficacy and tolerability of pharmacologic treatment options for Lennox–Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2014;55(Suppl 4):10–20.
DOI: 10.1111/epi.12732
 61. Motte J., Trevathan E., Arvidsson J.F. et al. Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox–Gastaut syndrome. *N Engl J Med* 1997;337(25):1807–12.
DOI: 10.1056/NEJM199712183372504
 62. Mula M., Sander J.W. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. *Drug Saf* 2007;30(7):555–67.
 63. Nevitt S.J., Sudell M., Weston J. et al. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database Sys Rev* 2017;12(12):CD011412.
 64. NICE. Epilepsies: diagnosis and management. Clinical guideline. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137>
 65. Nieto-Barrera M., Brozmanova M., Capovilla G. et al. A comparison of monotherapy with lamotrigine or carbamazepine in patients with newly diagnosed partial epilepsy. *Epilepsy Res* 2001;46(2):145–55.
 66. Panayiotopoulos C.P. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. 2nd edn. Springer, 2010. Pp. 45–49, 325–335.
 67. Panayiotopoulos C.P. Principles of Therapy in the Epilepsies. In: *Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment*. Springer, 2007. Pp. 155–184.
 68. Panebianco M., Bresnahan R., Ramaratnam S., Marson A.G. Lamotrigine add-on therapy for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;3(3):CD001909.
DOI: 10.1002/14651858.CD001909.pub3
 69. Schlumberger E., Chavez F., Dulac O., Moszkowski J. Open study with lamotrigine (LTG) in child epilepsy. *Seizure* 1992;1(Suppl 3):9–21.
 70. Schubert R. Attention deficit disorder and epilepsy. *Pediatr Neurol* 2005;32(1):1–10.
 71. Shi X., Wang Y., Zhang Y. et al. Effects of antiepileptic drugs polytherapy on pregnancy outcomes in women with epilepsy: an observation study in northwest China. *Epilepsy Behav* 2022;135:108904.
DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.108904
 72. Sima I.P., Page B.P. Management of epilepsy during pregnancy: an update. *Ther Adv Neurol Disord* 2016;9(2):118–29. DOI: 10.1177/1756285615623934
 73. Strzelczyk A., Schubert-Bast S. Psychobehavioural and cognitive adverse events of anti-seizure medications for the treatment of developmental and epileptic encephalopathies. *CNS Drugs* 2022;36(10):1079–111. DOI: 10.1007/s40263-022-00955-9
 74. Tomson T., Battino D., Bromley R. et al. Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epileptic Disord* 2019;21(6):497–517.
 75. Trinkaus E., Dilitz E., Unterberger I. et al. Non convulsive status epilepticus after replacement of valproate with lamotrigine. *J Neurol* 2002;249:1417–22.
 76. Vössler D.G. Comparative risk of major congenital malformations with 8 different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP Registry. *Epilepsy Curr* 2019;19(2):83–5.
DOI: 10.1177/1535759719835353
 77. Wallace S.J. Add-on open trial of lamotrigine in resistant childhood seizures. *Brain Devel* 1990;12:739.
 78. Warshavsky A., Eilam A., Gilad R. Lamotrigine as monotherapy in clinical practice: efficacy of various dosages in epilepsy. Version 2. *Brain Behav* 2016;6(3):e00419. DOI: 10.1002/brb3.419
 79. Yacubian E.M. Juvenile myoclonic epilepsy: challenges on its 60th anniversary. *Seizure* 2017;44:48–52.
DOI: 10.1016/j.seizure.2016.09.005
 80. Zuberi S.M., Wirrell E., Yozawitz E. et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes in the neonate and infant: position statement by the ILAE Task Force on nosology and definitions. *Epilepsia* 2022;63(6):1349–97. DOI: 10.1111/epi.17239

ORCID авторов / ORCID of authors

К.Ю. Мухин / K.Yu. Mukhin: <https://orcid.org/0000-0001-8855-7740>

О.А. Пылаева / O.A. Pylaeva: <https://orcid.org/0000-0001-9050-2036>

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки». Исследование носило ретроспективный характер.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Svt. Luka's Institute of Child and Adult Neurology and Epilepsy. The study was retrospective.

Опыт применения препарата Нусинерсен у детей с проксимальной мышечной атрофией 5q в Московской области

М.В. Пантелеева

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

Контакты: Маргарита Владимировна Пантелеева m-102030@yandex.ru

Введение. Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q (5qCMA) – тяжелое аутосомно-рецессивное нервно-мышечное заболевание, характеризующееся прогрессирующими симптомами вялого паралича и мышечной атрофии вследствие дегенерации α -мотонейронов передних рогов спинного мозга, что обусловлено мутациями в гене *SMN1*, кодирующем белок выживаемости мотонейронов (SMN), с ожидаемой продолжительностью жизни от нескольких недель до нескольких десятков лет, с выраженными ограничениями двигательной активности. Разработка и применение препаратов патогенетической терапии позволили улучшить качество жизни и продлить срок ожидаемой продолжительности жизни у пациентов со CMA. Одним из первых препаратов, зарегистрированных на территории Российской Федерации, является Нусинерсен, представляющий собой препарат антисмысловых олигонуклеотидов, которые увеличивают синтез полноценного белка SMN.

Цель представленной работы – подтвердить эффективность и безопасность применения препарата Нусинерсен у детей со CMA I–III типа в Московской области.

Материалы и методы. 22 пациента детского возраста с диагнозом CMA I–III типа получают лечение препаратом Нусинерсен с 2020 г. по настоящее время. Результаты патогенетической терапии препаратом Нусинерсен оценивались с помощью шкалы CHOP INTEND у детей со CMA I типа и расширенной шкалы оценки моторных функций HFMSE у детей со CMA II–III типа.

Результаты. Все пациенты завершили этап нагрузочных доз: 1 пациент получает лечение более 5 лет (проведено 18 введений препарата), 3 года (12 введений) лечатся 3 ребенка, 2 года (9 введений) – 10, более 1 года (6 введений) – 4 пациента, до 1 года (5 введений) – 4 ребенка. У пациентов со CMA I типа отмечено увеличение оценки в баллах через год применения препарата. У пациентов со CMA I–III типа также отмечено прогрессивное увеличение баллов по шкале оценки моторных функций HFMSE после введения нагрузочных доз, с дальнейшей положительной динамикой после 2 и 3 лет патогенетической терапии. При оценке безопасности препарата нежелательных явлений не отмечено.

В статье также приводятся клинические примеры, подтверждающие необходимость начала патогенетической терапии в более ранние сроки от подтверждения диагноза.

Выводы. Подтверждена эффективность и безопасность применения препарата Нусинерсен в условиях реальной клинической практики у детей с различными типами CMA.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия, дети, Нусинерсен

Для цитирования: Пантелеева М.В. Опыт применения препарата Нусинерсен у детей с проксимальной мышечной атрофией 5q в Московской области. Русский журнал детской неврологии 2022;17(3):37–42. DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-3-37-42

Experience of Nusinersen in children with proximal spinal muscular atrophy 5q in Moscow region

M.V. Panteleeva

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

Contacts: Margarita Vladimirovna Panteleeva m-102030@yandex.ru

Background. Proximal spinal muscular atrophy 5q (5q-SMA) is a severe autosomal recessive neuromuscular disorder characterized by progressive flaccid paralysis and muscular atrophy caused by degeneration of α -motor neurons

in the anterior horns of the spinal cord resulted from mutations in the *SMN1* gene encoding the survival motor neuron (SMN) protein. These patients have pronounced limitations of motor activity and their life expectancy is between several weeks and several decades. The development and implementation of causal therapy improved the quality of life and increased life expectancy of SMA patients. Nusinersen is one of the first drugs approved for SMA in the Russian Federation. It is an antisense oligonucleotide drug that increases the production of full-length SMN protein.

Aim. To confirm the efficacy and safety of Nusinersen in children with type I–III SMA from Moscow region.

Materials and methods. A total of 22 patients with type I–III SMA have been receiving Nusinersen since 2020. Treatment outcomes were evaluated using the Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND) in children with type I SMA and Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSSE) in children with type II–III SMA.

Results. All patients completed the stage of loading doses, including 1 patient treated for 5 years (18 injections), 3 patients treated for 3 years (12 injections), 10 patients treated for 2 years (9 injections), 4 patients treated for more than 1 year (6 injections), and 4 patients treated for less than 1 year (5 injections). Patients with type I SMA demonstrated increased scores after one year of therapy. Patients with type I–III SMA also had some improvement and higher HFMSSE after loading doses followed by positive dynamics after 2 and 3 years of therapy.

This article also contains cases that confirm the need of early treatment initiation immediately after the diagnosis.

Conclusions. We corroborated the efficacy and safety of Nusinersen in routine clinical practice for children with different types of SMA.

Keywords: spinal muscular atrophy, children, Nusinersen

For citation: Panteleeva M.V. Experience of Nusinersen in children with proximal spinal muscular atrophy 5q in Moscow region. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* = Russian Journal of Child Neurology 2022;17(3):37–42. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-3-37-42

Введение

Спинальные мышечные атрофии (СМА) относятся к группе нервно-мышечных болезней, характеризующихся прогрессирующей слабостью и атрофией мышц вследствие дегенерации клеток передних рогов спинного мозга и моторных ядер в нижней части ствола мозга [3, 11]. В настоящее время известно несколько десятков форм СМА с аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным и сцепленным с X-хромосомой типами наследования и различной топографией мышечного поражения (проксимальные, дистальные и бульбоспинальные) [8, 16]. Самым распространенным вариантом является аутосомно-рецессивная проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q (5qСМА) — тяжелое аутосомно-рецессивное нервно-мышечное заболевание, характеризующееся прогрессирующими симптомами вялого паралича и мышечной атрофии вследствие дегенерации α -мотонейронов передних рогов спинного мозга [7]. Развитие 5qСМА обусловлено мутациями в гене *SMN1*, кодирующем белок выживаемости мотонейронов SMN (survival motor neuron) [2, 4, 5]. К возникновению проксимальной СМА приводят мутации в теломерной копии гена *SMN1*. Основным типом мутаций в этом гене являются гомозиготные делеции экзонов 7 или 7–8, которые выявляются у 95 % пациентов. Ген *SMN1* картирован на хромосоме 5 и имеет центромерную копию — *SMN2*. Однако ген *SMN2* является функционально неполноценным [3], так как продуцирует полноразмерный функциональный белок в относительно малых количествах (примерно 10 %) [1, 2]. Мутации гена *SMN2* не могут быть причиной

СМА, однако число его копий на сегодня является основным модификатором заболевания. Примерно у 80 % людей в популяции наблюдаются 1–2 копии. У пациентов со СМА разнообразие числа копий гена *SMN2* гораздо больше — от 1 до 6 копий. То небольшое количество функционального белка, которое продуцирует центромерная копия гена *SMN2*, способно смягчать тяжесть течения заболевания у пациентов, имеющих увеличенное число копий гена. Распространенность проксимальной СМА составляет 1 на 6 000–10 000 новорожденных [6, 9–11, 13, 15].

По клинической классификации, основанной на возрасте дебюта, тяжести течения заболевания и продолжительности жизни больных, в настоящее время принято выделять 5 форм СМА. СМА 0 типа возникает внутриутробно, и ожидаемая продолжительность жизни таких больных составляет до нескольких недель. При СМА I типа дебют клинических проявлений отмечается в возрасте от 3 до 6 мес, с ожидаемой продолжительностью жизни пациентов до 2 лет. При СМА II типа возраст дебюта составляет 6–18 мес, и 70 % больных доживают до 25 лет. При СМА III типа первые симптомы отмечаются в возрасте старше 18 мес, и ожидаемая продолжительность жизни больных составляет 10–40 лет после манифестации. СМА IV типа манифестирует во взрослом возрасте и не имеет ограничений по ожидаемой продолжительности жизни больных [14].

Применение патогенетической терапии позволило улучшить качество жизни и продлить срок ожидаемой продолжительности жизни у пациентов со СМА.

Нусинерсен, препарат антисмысловых олигонуклеотидов, которые увеличивают синтез полноценного белка SMN, был одобрен в России для лечения пациентов со СМА 16 августа 2019 г. Нусинерсен продемонстрировал убедительную эффективность в двойном слепом клиническом исследовании у пациентов со СМА I типа с манифестацией в возрасте до 6 мес в исследовании ENDEAR и у пациентов с манифестацией СМА в возрасте >6 мес в исследовании CHERISH, а также эффективность и благоприятный профиль безопасности в долгосрочном расширенном исследовании SHINE у пациентов со СМА разных типов. Эффективность препарата Нусинерсен была оценена у пациентов со СМА I типа в России в условиях реальной клинической практики в рамках Программы расширенного доступа.

В нашей работе представлены результаты собственных наблюдений применения препарата Нусинерсен для лечения детей со СМА I–III типа в Московской области.

Цель работы – подтвердить эффективность и безопасность применения препарата Нусинерсен у детей со СМА I–III типа.

Материалы и методы

С 2020 г. по настоящее время 22 пациента детского возраста с диагнозом СМА I–III типа получают лечение препаратом Нусинерсен на базе педиатрического отделения ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» за счет средств Московской области, и с 2021 г. – с помощью благотворительного фонда «Круг добра». 4 пациента со СМА I типа начали лечение в рамках Программы расширенного доступа на базе центров федерального уровня.

Возраст пациентов на момент начала введения препарата составлял от 1 года 4 мес до 15 лет 6 мес, из них 12 мальчиков и 10 девочек. Диагноз СМА у всех детей имеет молекулярно-генетическое подтверждение.

Результаты патогенетической терапии препаратом Нусинерсен оценивались с помощью теста детской

больницы Филадельфии для оценки двигательных функций при нейромышечных заболеваниях у новорожденных (CHOP INTEND) у детей со СМА I типа и расширенной шкалы оценки моторных функций больницы Хаммерсмит (HFMSE) у детей со СМА II–III типа. Оценка проводилась до начала введения препарата и через 1, 2 и 3 года применения препарата.

Результаты и обсуждение

Диагноз СМА и тип заболевания были установлены на основании возраста первых симптомов, что соответствует клинической классификации и подтверждено молекулярно-генетическим методом: определена гомозиготная делеция 7-го либо 7–8-го экзонов гена *SMN1*. 6 пациентам установлен диагноз СМА I типа, 8 – СМА II типа, 8 – СМА III типа. У 11 пациентов определено количество копий гена *SMN2*: 2 копии выявлены у 4 пациентов, 3 – у 5, 4 – у 2. Возраст появления первых симптомов и возраст начала патогенетической терапии представлены в таблице.

Как видно из представленной таблицы, наименьший период от первых симптомов до начала патогенетической терапии выявлен у пациентов со СМА I типа, наибольший период – у детей со СМА III типа.

Согласно условному разделению пациентов со СМА по уровню двигательной активности, на момент начала терапии 3 пациента относились к категории «не сидячие», 12 пациентов – к категории «сидячие», 7 пациентов – к категории «ходячие».

Пять пациентов со СМА I типа имели респираторную поддержку: 1 из них находился на постоянной неинвазивной вентиляции легких, 4 пациента нуждались в респираторной поддержке во время дневного и ночного сна разной степени продолжительности. Два пациента являлись носителями гастростомы.

В настоящее время все 22 пациента завершили этап нагрузочных доз: 1 пациент получает лечение более 5 лет (выполнено 18 введений препарата), 3 года (12 введений) лечатся 3 ребенка, 2 года (9 введений) – 10 пациентов, более 1 года (6 введений) – 4 ребенка, до 1 года (5 введений) – 4 пациента.

Сопоставление возраста дебюта заболевания и начала патогенетической терапии
Age at onset and at treatment initiation

Тип спинальной мышечной атрофии Spinal muscular atrophy type	Возраст появления первых симптомов, мес Age at symptom onset, months		Возраст на момент начала терапии, мес Age at treatment initiation, months	
	Медиана Median	Диапазон Range	Медиана Median	Диапазон Range
I	4,0	3–5	25,0	12–48
II	10,3	6–15	73,7	24–156
III	35,9	12–120	115,0	48–195

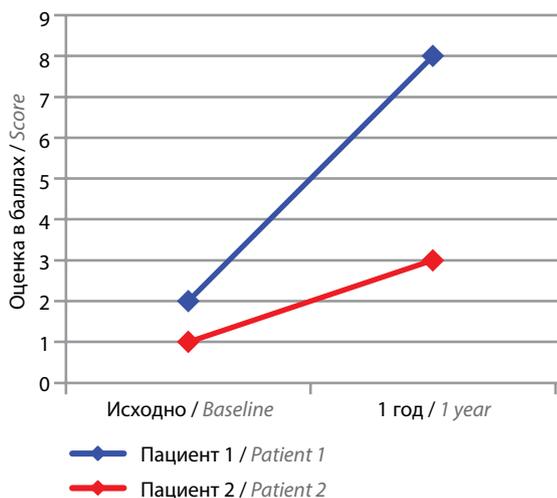


Рис. 1. Динамика оценки по шкале CHOP INTEND у детей со СМА I типа
Fig. 1. CHOP INTEND response in children with type I SMA

Оценка по шкале CHOP INTEND проводилась только у 2 пациентов со СМА I типа (рис. 1), поскольку 4 пациента до начала терапии в ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» начали получать терапию в рамках Программы расширенного доступа и перешли в категорию «сидячие» с приобретением новых моторных навыков, и оценивались уже по шкале HFMSE.

Как видно из рис. 1, отмечается увеличение оценки в баллах по шкале CHOP INTEND. У пациента 1 – увеличение с 1 балла до 3, что в клинической картине соответствовало изначально единичным движениям в пальце кисти до появления единичных движений в кистях рук. Со слов матери, увеличилось время без респираторной поддержки: от постоянной в течение суток неинвазивной вентиляции легких до 7,0–7,5 ч/сут во время бодрствования без респираторной поддержки. У пациента 2 отмечено увеличение с 2 до 8 баллов за 1 год наблюдения, что клинически выражалось в возможности поворотов головы в стороны и кратковременном удержании ее в срединном положении. Однако в связи с частыми пневмониями время респираторной поддержки увеличилось, была установлена трахеостома.

Ниже приведена динамика оценки по шкале оценки моторных функций HFMSE отдельно у пациентов, относящихся к категориям «сидячие» и «ходячие», в связи с выраженным разбросом значений в данных категориях.

В группу пациентов, способных сидеть, отнесены и 3 пациента со СМА I типа, которые начали получать терапию по Программе расширенного доступа. У этих пациентов были отмечены положительная динамика и приобретение новых моторных навыков, в том числе

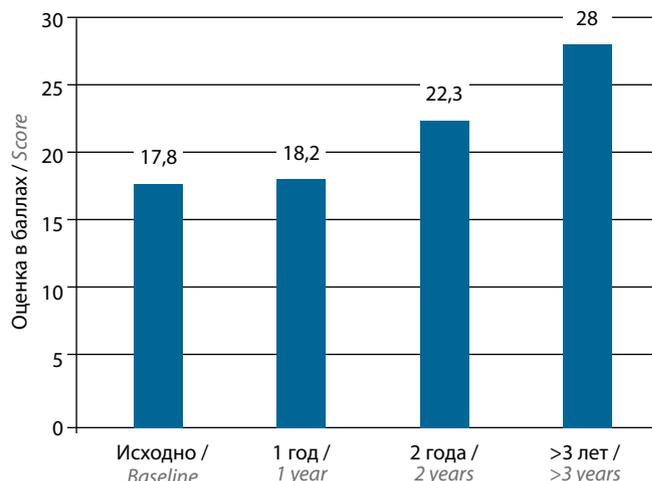


Рис. 2. Динамика оценки моторных функций по шкале HFMSE у пациентов со СМА I–III типа в категории «сидячие»
Fig. 2. HFMSE response in children with type I–III SMA (seated)

и способности сидеть. Таким образом, в данную группу вошли пациенты со СМА I и II типа и 1 пациент со СМА III типа, который утратил способность к ходьбе в связи с длительным периодом между дебютом заболевания и началом терапии.

В данной группе пациентов исходная оценка по шкале HFMSE составила $17,8 \pm 11,7$ балла, через год применения препарата – $18,2 \pm 10,8$ балла, через 2 года – $23,3 \pm 9,0$ балла, спустя более 3 лет – $28,0 \pm 5,6$ балла (рис. 2).

Два пациента из данной группы на фоне реабилитационных занятий постепенно приобретают навык стоять у опоры без ортезов.

У 1 пациента из данной группы после введения нагрузочных доз отмечалось резкое уменьшение оценки по шкале HFMSE с 13/40 до 9/40 баллов, что было связано с перенесенной вирусной инфекцией, протекавшей длительное время с повышенной температурой; восстановление оценки до исходных 13/40 баллов достигнуто к 2-му году применения препарата.

У 3 пациентов, способных сидеть, несмотря на увеличение оценки по шкале HFMSE, отмечены быстрое и выраженное прогрессирование сколиоза и формирование деформации грудной клетки.

Из пациентов, имеющих навык ходьбы (пациенты со СМА III типа), только у 1 ребенка оценка по шкале 1-й части шкалы HFMSE исходно составила 35/40 баллов и увеличилась до 40/40 после 2 лет приема препарата. Все остальные 4 пациента имели исходную оценку 40/40 баллов.

Оценка функций моторных навыков у данной группы детей проводилась уже по расширенной шкале HFMSE. До начала лечения оценка в среднем составляла $55,3 \pm 11,7$ балла, через год применения препарата – $59,0 \pm 8,7$ балла, через 2 года – $61,0 \pm 5,2$ балла.

Таким образом, мы видим увеличение балльной оценки по шкалам у пациентов со всеми типами СМА. Помимо этого, все родители детей отмечают положительную динамику в виде увеличения выносливости, что проявляется в более эффективном и длительном проведении реабилитационных мероприятий. У детей со СМА I типа родители отмечают уменьшение слюнотечения, появление навыка откашливания слюны.

С учетом интратекального пути введения препарата всем пациентам проводилась люмбальная пункция по стандартной методике.

При проведении процедуры изначально использовалась внутривенная анестезия, что, прежде всего, было связано с опасениями родителей по поводу болезненности процедуры. В дальнейшем практически все родители отказались от применения внутривенной анестезии, и в настоящее время под общим обезболиванием процедура проводится только 3 пациентам, что связано, прежде всего, с повышенной эмоциональной лабильностью и тревожностью этих детей, что мешает зафиксировать определенное положение, необходимое для проведения манипуляции и дальнейшего введения лекарственного препарата.

Осложнений во время проведения люмбальной пункции и введения препарата не отмечено. У 4 пациентов имеются технические трудности, связанные с выраженной деформацией позвоночника и наличием у 1 из них металлоконструкций.

Постпункционный синдром в виде головной боли, рвоты отмечался у 17 (77,3 %) пациентов в период набора нагрузочных доз. В настоящее время только 1 пациент отмечает наличие головной боли и рвоты на следующий день после проведения люмбальной пункции.

В качестве примера эффективности терапии препаратом Нусинерсен, начатой на ранних сроках после подтверждения диагноза и регулярных курсов реабилитационных мероприятий, хотелось бы привести клинический случай.

Клинический случай 1

Пациент 4 лет со СМА I типа. Из анамнеза известно, что с рождения родители обращали внимание на общую мышечную гипотонию и неактивное сосание. В 1 год 3 мес проведен молекулярно-генетический анализ и выявлена делеция экзона 7 гена SMN1 в гомозиготном состоянии. Подтвержден диагноз СМА I типа. Выявлено 3 копии гена SMN2. В 1 год 8 мес начата терапия препаратом Нусинерсен по Программе расширенного доступа. На момент начала терапии, согласно предоставленной медицинской документации, ребенок не удерживал голову в вертикальном положении и в положении на животе, самостоятельно не сидел. По программе ребенок получил 5 введений и для продолжения терапии поступил

в педиатрическое отделение ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

На момент поступления ребенок уже мог сидеть, удерживал голову в вертикальном положении. Оценка по шкале HFMSE после 7-го введения составила 30/40 баллов. Помимо этого ортопедом отмечено уменьшение деформации грудной клетки, вальгусного отклонения голени, нестабильности в тазобедренных суставах. После 10-го введения оценка составила уже 34/40 баллов. Ребенок самостоятельно переворачивается, садится, ползает, может стоять у опоры, делает попытки самостоятельной ходьбы. Продолжаются прием препарата Нусинерсен и проведение регулярных курсов реабилитационных мероприятий наряду с ежедневными занятиями дома с родителями, что способствует приобретению пациентом новых моторных навыков.

Второй клинический пример наглядно подтверждает необходимость начала патогенетической терапии в как можно более ранние сроки от момента появления первых симптомов и подтверждения диагноза СМА, что увеличивает эффективность проводимой терапии.

Клинический случай 2

Пациент 17 лет со СМА III типа. В возрасте 1,5 года (2005 г.) мать отметила нарушение походки — «пошатывание». В 3 года (2007 г.) проведена световая микроскопия биоптата скелетной мышцы, где выявлена резко выраженная картина нейрогенной мышечной атрофии (по типу СМА). В 3 года 5 мес проведен молекулярно-генетический анализ и выявлена делеция 7–8-го экзона гена SMN1 в гомозиготном состоянии. Количество копий гена SMN2 не определяли.

Периодически проходил курсы реабилитационной терапии. Патогенетическая терапия препаратом Нусинерсен начата в мае 2020 г. в возрасте 15 лет 6 мес.

Со слов матери, быстрый регресс моторных функций начался за 6 мес до начала введения препарата. До этого времени ребенок посещал общеобразовательную школу, куда ходил самостоятельно. Трудности возникали при длительной ходьбе и ношении тяжелого портфеля. За 6 мес ребенок практически утратил навык ходьбы. Мог стоять у опоры и передвигаться с помощью рук, переставляя ноги. До введения препарата оценка по шкале HFMSE составляла 34/40 баллов, через год снизилась до 26/40 баллов, через 2 года — до 20/40 баллов. Прогрессивное снижение балльной оценки связано и с нежеланием пациента на фоне пониженного настроения проходить реабилитационные курсы. Степень сколиоза за год от начала терапии увеличилась с I до III с деформацией грудной клетки.

Данный клинический пример еще раз подтверждает необходимость начинать патогенетическую терапию в как можно более ранние сроки. К сожалению, данный пациент начал получать терапию только спустя 12 лет и 1 мес

после подтверждения диагноза в связи с отсутствием на тот момент препаратов патогенетической терапии.

Выводы

Динамическое наблюдение за пациентами со СМА I–III типа, получающими лечение препаратом Нусинерсен, позволило определить положительную динамику в приобретении новых моторных навыков, что подтверждено объективной оценкой по оценочным шкалам моторных функций.

Применение препарата Нусинерсен не вызывало нежелательных реакций, а все зафиксированные побочные эффекты были связаны с проведением люмбальной пункции.

Все выявленные изменения в состоянии пациентов со СМА соответствуют представленным данным международных клинических исследований препарата и опыта применения препарата Нусинерсен в России по Программе расширенного доступа.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Артемьева С.Б., Кузенкова Л.М., Ильина Е.С. и др. Эффективность и безопасность препарата нусинерсен в рамках программы расширенного доступа в России. Нервно-мышечные болезни 2020;10(3):35–41. DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-3-35-41
Artemyeva S.B., Kuzenkova L.M., Ilyina E.S. et al. Efficacy and safety of Nusinersen within the program of better access to treatment in Russia. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2020;10(3):35–41. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-3-35-41
2. Arnold W.D., Kassar D., Kissel J.T. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. Muscle Nerve 2014;51:157–67. DOI: 10.1002/mus.24497
3. Aravelli I., Nizzardo M., Comi G.P. et al. Spinal muscular atrophy – recent therapeutic advances for an old challenge. Nat Rev Neurol 2015;11(6):351–9. DOI: 10.1038/nrneurol.2015.77
4. Brzustowicz L.M., Lehner T., Castilla et al. Genetic mapping of chronic childhood-onset spinal muscular atrophy to chromosome 5q11.2–q13.3. Nature 1990;344:540, 541.
5. Burglen L., Lefebvre S., Clermont O. et al. Structure and organization of the human survival motor neuron (*SMN*) gene. Genomics 1996;32:479–82.
6. Butchbach M.E.R. Copy number variations in the survival motor neuron genes: implications for spinal muscular atrophy and other neurodegenerative diseases. Front Mol Biosci 2016;3:7.
7. CureSMA.org. Voice of the Patient Report. Available at: <http://www.curesma.org/documents/advocacy-documents/sma-voice-of-the-patient.pdf>.
8. Darras B.T. Non-5q spinal muscular atrophies: the alphanumeric soup thickens. Neurology 2011;77:312–4. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182267bd8
9. Harada Y., Sutomo R., Sadewa A.H. et al. Correlation between *SMN2* copy number and clinical phenotype of spinal muscular atrophy: three *SMN2* copies fail to rescue some patients from the disease severity. J Neurol 2002;249(9):1211–9.
10. Jedrzejowska M., Milewski M., Zimowski J. et al. Phenotype modifiers of spinal muscular atrophy: the number of *SMN2* gene copies, deletion in the *NAIP* gene and probably gender influence the course of the disease. Acta Biochimica Polonica 2009;56:103–8.
11. Kolb S.J., Kissel J.T. Spinal muscular atrophy. Neurol Clin 2015;33(4):831–46. DOI: 10.1016/j.ncl.2015.07.004
12. Lefebvre S., Burglen L., Reboullet S. et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. Cell 1995;80:155–65.
13. Lorson C.L., Hahnen E., Androphy E.J. et al. A single nucleotide in the *SMN* gene regulates splicing and is responsible for spinal muscular atrophy. Proc Natl Acad Sci USA 1999;96:6307–11.
14. Mercuri E., Finkel R.S., Muntoni F. et al. SMA Care Group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. Neuromuscul Disord 2018;28(2):103–15.
15. Prior T.W., Swoboda K.J., Scott H.D. et al. Homozygous *SMN1* deletions in unaffected family members and modification of the phenotype by *SMN2*. Am J Med Genet 2004;130A:307–10.
16. Rossor A.M., Oates E.C., Salte H.K. et al. Phenotypic and molecular insights into spinal muscular atrophy due to mutations in *BICD2*. Brain 2014;138:293–310. DOI: 10.1093/brain/awu356

ORCID автора / ORCID of author

М.В. Пантелеева / M.V. Panteleeva: <https://orcid.org/0000-0002-4099-8202>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The parents of the patients signed an informed consent for their children to participate in the study.

Статья поступила: 25.09.2022. Принята к публикации: 15.10.2022.

Article submitted: 25.09.2022. Accepted for publication: 15.10.2022.

Врожденные церебральные параличи, сопровождающиеся эпилепсией: клинико-генетические сопоставления

Н.В. Чебаненко¹, П.Л. Соколов², А.Г. Притыко²

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

²ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной помощи детям им. Н.В. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119620 Москва, ул. Авиаторов, 38

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

Введение. Проблематика врожденных церебральных параличей (ЦП) актуальна из-за ограниченных возможностей восстановительного лечения и социальной адаптации таких пациентов. Генетические аспекты патогенеза заболевания активно изучаются. Часто ЦП сопровождаются эпилепсией, которой свойственна рефрактерность.

Цель исследования – проведение анализа клинических, генетических и нейровизуализационных аспектов данной патологии у пациентов с ЦП.

Материалы и методы. В исследование включено 136 пациентов с ЦП. Генетические исследования проводились на материале венозной крови методами NGS и трио по Сэнгеру. Распределение генов производилось по группам детерминант.

Результаты. У 136 пациентов выявлен 91 случай патогенных вариантов нуклеотидной последовательности в генах. Наибольшее число патогенных вариантов в генах было обнаружено в детерминантных группах CS (регуляция образования и функционирования цитоскелета), ENM (регуляция возбудимости нейрональной мембраны), SMTR (управление модификациями хроматина, процессами транскрипции и репликации), NTS (регуляция обмена нейромедиаторов и функционирования синапсов). Распределение генов по степени моторного дефицита было специфичным: во всех группах, кроме генов каналопатий (ENM), каждой степени моторного дефицита соответствовали определенные гены. В группе ENM такая специфичность проявлялась лишь отчасти. Наибольшее число случаев аномалий строения головного мозга было выявлено в группах SMTR (управление модификациями хроматина, процессами транскрипции и репликации), CS (регуляция образования и функционирования цитоскелета) и ENM (регуляция возбудимости нейрональной мембраны). Наибольшей резистентностью эпилепсии отличалась группа RMF (регуляция функций митохондриального аппарата). В случаях из группы с генами каналопатии (ENM) эпилептический процесс был не самым рефрактерным.

Выводы. По вкладу в патогенез ЦП с эпилепсией допустимо распределение детерминант на обеспечение возбудимости и проводимости нервной ткани (ENM и NTS), регуляцию процессов нейроонтогенеза (NOG и SMTR) и предопределение ферментативных дефектов, приводящих к болезням накопления (GSD). Детерминанта ENM ответственна как за формирование моторного дефицита, так и за формирование эпилептического процесса. При этом влияние ее на моторный дефицит неспецифично, а степень рефрактерности эпилептического процесса в большей степени определяет детерминанта регуляции функции митохондриального аппарата.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, генетика, эпилепсия

Для цитирования: Чебаненко Н.В., Соколов П.Л., Притыко А.Г. Врожденные церебральные параличи, сопровождающиеся эпилепсией: клинико-генетические сопоставления. Русский журнал детской неврологии 2022;17(3):43–54. DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-3-43-54

Congenital cerebral palsy with epilepsy: clinical and genetic comparisons

N.V. Chebanenko¹, P.L. Sokolov², A.G. Prityko²

¹Department of Pediatric Neurology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; 2/1 build. 1, Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

²Scientific 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

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

Background. The problem of congenital cerebral palsy (CP) is relevant due to the limited complexity of habilitation and social adaptation of such patients. The genetic aspects of the pathogenesis of the disease are being actively studied. CP is often accompanied by epilepsy, which is characterized by refractoriness.

Aim. To analyze the clinical, genetic and neuroimaging aspects of this pathology in CP patients.

Materials and methods. The study included 136 patients with CP. Genetic studies were carried out on venous blood material using NGS and Sanger trio methods. The distribution of genes into groups of determinants was carried out.

Results. In 136 patients, 91 genes with pathogenic variants were found. There were more of them in the determinant groups CS (regulation of cytoskeleton formation and functioning), ENM (regulation of neuronal membrane excitability), CMTR (control of chromatin modifications, transcription and replication processes), NTS (regulation of neurotransmitter metabolism and synapse functioning). The distribution of genes according to the degree of motor deficiency was specific: in all groups, except for canalopathy genes (ENM): certain genes corresponded to each degree of motor deficiency. This specificity was less pronounced in the ENM group. The largest number of cases of abnormalities in the structure of the brain was in the CMTR (control of chromatin modifications, transcription and replication processes), CS (regulation of the formation and functioning of the cytoskeleton) and ENM (regulation of the excitability of the neuronal membrane) groups. The RMF group (regulation of the functions of the mitochondrial apparatus) was characterized by the highest resistance to epilepsy. In cases from the group with the canalopathy genes (ENM), the epileptic process was not the most refractory.

Conclusions. According to the contribution to the pathogenesis of CP with epilepsy, the distribution of determinants for the provision of excitability and conduction of the nervous tissue (ENM and NTS), the regulation of neuroontogenesis processes (NOG and CMTR), and the predetermination of enzymatic defects leading to storage diseases (GSD) are permissible. The determinant ENM is responsible for both the formation of motor deficits and the formation of the epileptic process. At the same time, its influence on motor deficit is nonspecific, and the degree of refractoriness of the epileptic process largely determines the determinant of mitochondrial function regulation.

Keywords: congenital cerebral palsy, epilepsy, refractoriness, genes, determinations

For citation: Chebanenko N.V., Sokolov P.L., Prityko A.G. Congenital cerebral palsy with epilepsy: clinical and genetic comparisons. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology* 2022;17(3):43–54. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-3-43-54

Введение

Проблема церебрального паралича (ЦП) не теряет своей актуальности. Причина состоит в выраженности двигательных и психических расстройств, а также в отсутствии (как минимум) тенденции к снижению заболеваемости. В фенотипе ЦП двигательные и когнитивные нарушения часто сочетаются с эпилепсией [1].

Традиционно причинами развития заболевания считаются гипоксия-ишемия, интоксикация матери и плода, а также родовая травма. Однако около 30 % случаев ЦП с эпилепсией нельзя объяснить влиянием этих факторов. Поэтому в последние годы интенсивно проводятся генетические исследования [27].

Число генов, связанных с развитием фенотипа ЦП, постоянно растет. Уже делались попытки классифицировать эти гены в соответствии с определяемым ферментом и процессом функционирования клетки. G. McMichael и соавт. идентифицировали такие направления действия ассоциированных генов, как навигация по аксонам, участие во внутрисинаптических взаимодействиях белков и участие в синаптической передаче [17].

У пациентов с ЦП наблюдаются практически все типы эпилептических приступов, причем наиболее часто — сложные парциальные и вторично-генерализованные. Часто встречаются синдромы Веста и Леннокса—Гасто [9, 10]. Эпилептические приступы у таких пациентов имеют тенденцию к более раннему началу и часто появляются у детей с ЦП и умственной отсталостью. Как правило, они протекают тем тяжелее, чем более выражен неврологический и ментальный дефицит [21].

Эпилепсия у больных с выраженными врожденными поражениями головного мозга часто укладывается в картину уже описанных нозологических форм, тем не менее первичность или вторичность эпилептического процесса при врожденных ЦП по настоящее время активно дискутируется [8].

В последние годы генетическая эпилепсия изучается особенно интенсивно [3, 6, 7, 11, 12, 15]. Особое внимание уделяется эпилепсии, вызванной нарушением возбудимости нейрональной мембраны вследствие каналопатий [19, 21, 30]. Для этой патологии характерны фармакорезистентность и высокая степень потребности в полипрагмазии антиконвульсантами [17, 19, 26, 27, 30].

Целью настоящей работы было изучение генетических аномалий у пациентов с врожденными ЦП, страдающих эпилепсией.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Проанализировать спектр генетических аномалий с использованием классификации по признаку детерминанты.
2. Выявить закономерности распределения детерминант (и генов) в зависимости от фенотипа заболевания.
3. Выявить закономерности распределения детерминант (и генов) в зависимости от клинических проявлений эпилептического процесса.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 373 пациента с ЦП и эпилепсией в возрасте от 1 до 17 лет. Генетические мутации были подтверждены методом NGS у 136 (36,5 %) пациентов, среди них 84 (61,8 %) мальчика и 52 (38,2 %) девочки. Обращает на себя внимание значительное преобладание мальчиков. В возрасте 1–3 года было обследовано 18 детей (мальчиков – 10, девочек – 8), 4–5 лет – 28 детей (мальчиков – 17, девочек – 11), 6–8 лет – 41 ребенок (мальчиков – 28, девочек – 13), 9–14 лет – 32 ребенка (мальчиков – 18, девочек – 14), 15–17 лет – 17 детей (мальчиков – 11, девочек – 6).

Выявлены 3 группы эпилептических синдромов: фокальная структурная эпилепсия (ФСЭ) – 37 (27,2 %) пациентов, фокальная эпилепсия детства со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами детства на электроэнцефлограмме (ЭЭГ) (ФЭДСИМ-ДЭПД) – 41 (30,1 %), эпилептические энцефалопатии (ЭЭ) – 58 (42,7 %) детей. Со спастическим ЦП были 55 (40,4 %) детей, с дискинетической и гиперкинетической формами – 31 (22,8 %), с атаксией и гипотонией – 50 (36,8 %) (классификация ЦП, С.Р. Panteliadis и Р. Korinthenberg, 2005).

Пациенты проходили плановое обследование, включающее оценку неврологического статуса; степень нарушения глобальных двигательных функций оценивалась

по шкале GMFSC (Gross Motor Function Classification System). Диагностика типов эпилептических приступов, форм эпилепсии и эпилептических синдромов основывалась на классификации электроклинических синдромов и других форм эпилепсии, представленной Международной противоэпилептической лигой (ILAE), операционной классификации типов приступов 2017 г. и классификации эпилепсий 2017 г.

Всем пациентам проводились видеоэлектроэнцефалографический мониторинг (ВЭМ) (включая видеомониторинг ЭЭГ сна) и магнитно-резонансная томография головного мозга. Электроэнцефалографические исследования выполнены на ЭЭГА-21/26 «ЭНЦЕФАЛАН-131-03» 11-й модификации (ООО «Медиком МТД», Россия), «Нейроскоп 6.1.508» («Биола», Россия).

Патогенные варианты нуклеотидной последовательности подтверждены методами NGS и трио по Сэнгеру у пробанда и его биологических родителей. Источником материала была венозная кровь пациентов. Выделение ДНК проводили с использованием набора реагентов QIAGEN (США) в соответствии с протоколом производителя. Массовое параллельное секвенирование выполняли с использованием секвенатора Illumina NextSeq500. Обработку данных проводили по запатентованному алгоритму, который включает выравнивание по эталонной последовательности, подборку и аннотацию вариантов. Определение клинической значимости вариантов выполняли с учетом рекомендаций «Руководства по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (редакция 2018 г., версия 2)» и соответствия фенотипа пациента признакам заболевания, связанного с геном, в котором был обнаружен патогенный вариант.

Гены, патогенные варианты в которых были выявлены в процессе обследования, распределялись по группам в соответствии с детерминируемыми признаками (табл. 1).

Главным критерием отнесения к той или иной группе был основной детерминируемый признак. При наличии нескольких детерминируемых признаков

Таблица 1. Группировка генов по принципу детерминируемых функций

Table 1. Grouping of genes according to the principle of 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

Окончание табл. 1
End of table 1

Группа генов Group of genes	Детерминанта Determinable features
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

(плейотропии) в качестве основного избирался тот, который оказал определяющее влияние на фенотип в конкретном случае.

1. Распределение случаев церебральных параличей, сопровождающихся эпилепсией, по группам детерминант. У 136 пациентов, страдающих ЦП с эпилепсией, выявлен 91 ген с патогенными вариантами (табл. 2).

При анализе частоты представленности основных групп генов, в которых были обнаружены мутации, наибольшее число случаев было отнесено к детерминантным группам CS (регуляция образования и функционирования цитоскелета) – 18 (13,2 %), ENM (регуляция возбудимости нейрональной мембраны) – 28 (20,5 %), CMTR (управление модификациями хроматина, процессами транскрипции и репликации) – 20 (14,7 %). Более 10 % – 14 пациентов – включено в группу NTS (регуляция обмена нейромедиаторов и функционирования синапсов), 12 (8,8 %) пациентов было отнесено к группе GSD (регуляция процессов, расстройство которых приводит к формированию болезней накопления), 11 – к группе GC (регуляция внутриклеточного транспорта и секреции (функционирования комплекса Гольджи)). По 8 пациентов было отнесено

к группам RMF (регуляция функции митохондрий) и NOG (регуляция процессов нейроонтогенеза). По 6 пациентов было в группах GASM (общие аспекты регуляции обмена веществ в клетке) и ECM. Три (2,2 %) пациента были включены в группу IOG (регуляция иммунитета и онкогенеза). По 1 пациенту было отнесено в группы CT (регуляция толерантности клетки к внешним воздействиям) и RPS (регуляция белкового синтеза на рибосомах).

Таким образом, заведомо больший вклад в формирование фенотипа ЦП с эпилепсией вносили гены, детерминирующие управление модификациями хроматина, транскрипции и репликации (CMTR), гены, детерминирующие образование и функционирование цитоскелета (CS), и так называемые гены каналопатий (ENM).

В несколько меньшей степени были ассоциированы с патогенезом ЦП гены групп NTS (регуляция обмена нейромедиаторов и функционирования синапсов), GSD (регуляция процессов, расстройство которых приводит к формированию болезней накопления), GC (регуляция внутриклеточного транспорта и секреции (функционирования комплекса Гольджи)),

Таблица 2. Распределение генов по группам и по уровням GMFCS
Table 2. Distribution of genes by groups of determinants and by levels of GMFCS

Группа генов Group GMFCS	GASM	GSD	RMF	CT	CS	NOG	GC	ECM	ENM	RPS	NTS	IOG	CMTR
GMFCS-1 (n = 34)		PTS, MUT, PAH, PANK2, GLDC (n = 2)	DHTKD1, DNA2	–	DYNC1H1 (n = 2)	RELN	RUFY2	ABCB11, SLC2A1 (GLUT 1)	KCNAL, KCNKI, SCN1A (n = 2), ATPIA3, TRPM6	HCFC1	GRIN2A (n = 2), CPA6 (n = 2), SYNGAP1 (n = 4)	PRFI	MYB, TAF4B, FMR1, ATRX, CHD2, KMT2D, NIPBL
GMFCS-2 (n = 12)	ADSL	–	FASTKD2	–	PAK1	–	REEP2, PACSI	SLC2A1 (GLUT 1)	CACNA1A, (SCN1A)	–	OFDI, STX1B	–	ARID1B
GMFCS-3 (n = 19)	–	MVK	–	–	PCDH19	–	–	PIGG	KDM6A, KCNKI, SCN3A, SCN1A, SCN8A, ATPIA3, KCNO2, HCNI (n = 2)	–	GABRG2, GABRD	VHL	PURA (n = 2), KMT2D, PPP3CA
GMFCS-4 (n = 20)	–	–	MT-CO1, NDUFS8 (n = 2)	–	TUBB4A (n = 2), LAMA2, (n = 3), CEP41	–	NPCI (n = 2), MANT1B1	–	ATPIA3, KCNO2 (n = 2), SCN1A (n = 2), ATPIA3	–	GABRB3, STXBPI	PRFI	ARID1B
GMFCS-5 (n = 51)	AMT (n = 3), PHGDH	PTI (n = 2), SGSH, ATP7B (n = 2)	RARS2	PNKP	NEB (n = 2), SPEG (n = 2), FLNA (n = 3), SPTAN1	DHCR7, USP9X (n = 3), DNM1L, CDKL5, WWOX	ST3GALS (n = 3), KIF1A, DENND4 (n = 2)	PIGA (n = 2)	SCN4A, SCN2A (n = 3)	–	GABRA1, SLC25A22 (n = 2)	–	IARS (n = 2), CHDI, TSEN54, TSC2, NSDI, ARX
Число генов, n Number of genes, n (n = 91)	3	9	6	1	10	6	7	4	14	1	11	2	17
Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%) (n = 136)	6 (4,4)	12 (8,8)	8 (5,8)	1 (0,7)	18 (13,2)	8 (5,8)	11 (8,0)	6 (4,4)	28 (20,5)	1 (0,7)	14 (10,3)	3 (2,2)	20 (14,7)

NOG (регуляция процессов нейроонтогенеза), RNF (регуляция функции митохондрий).

Соответственно, при ЦП с эпилепсией в наибольшей степени определяют формирование фенотипа поражения мозговой ткани и изменяют функционирование нейрона такие процессы, как нарушения в обеспечении клеточного деления, адаптационной способности генома и внутреннего обмена в клетке. Влияние этих процессов на формирование тяжелого поражения мозга не является неожиданным, в отличие от такого участия генов каналопатий.

2. Ассоциации генных детерминант с выраженностью моторного дефицита. Гены в каждой группе детерминант были распределены по степени тяжести моторного дефицита в баллах по шкале GMFCS (табл. 2).

При анализе группировки генов по признаку детерминируемых функций в зависимости от тяжести моторного дефицита в группах GASM, GSD, RNF, CT, CS, NOG, GC распределение генов по степени тяжести моторного дефицита было строго специфичным, т.е. ни в одной из категорий GMFCS гены не повторялись. К примеру, при GMFCS-1 в группе CS (регуляция функции цитоскелета) отмечались аномалии в гене *DYNC1H1*, при GMFCS-2 – *PAK1*, при GMFCS-3 – *PCDH19*, при GMFCS-4 – *TUBB4A*, *LAMA2*, *LAMA2*, *LAMA2*, *CEP41*, при GMFCS-5 – *NEB*, *SPEG*, *SPEG*, *TUBB4A*, *FLNA*, *SPTAN1*. Аналогичная картина специфичности генов в ассоциации их со степенью моторного дефицита наблюдалась и в остальных упомянутых группах.

Распределение генов по степени тяжести двигательных расстройств в группе ENM (регуляция возбудимости нейрональной мембраны) строгой специфичностью не отличалось: аномалии гена *SCN1A* встречались у больных моторным дефицитом GMFCS-1, GMFCS-2, GMFCS-3 и GMFCS-4, аномалии гена *ATPIA3* – при GMFCS-1 и GMFCS-3, аномалии гена *KCNO2* – при GMFCS-3 и GMFCS-5. Специфичными оказались гены: *KCNT1* и *TRPM6* – для GMFCS-1, *KDM6A* – для GMFCS-3, *SCN4A* и *SCN2A* – для GMFCS-5. В группе ECM (регуляция транспорта через наружную мембрану клетки) аномалии гена *SLC2A1* (GLUT1) встречались при легкой степени моторного дефицита – GMFCS-1 и -2.

Особенности распределения отмечены не только для отдельных генов, но и для их семейств. Так, в группе ECM (регуляция транспорта через наружную мембрану клетки) гены семейства PIG встречались при GMFCS-3 (*PIGG*) и GMFCS-5 (*PIGA*). В группе NTS (регуляция обмена нейромедиаторов и функционирования синапсов) аномалии генов семейства GABR наблюдались при GMFCS-3 (*GABRG2* и *GABRD*), GMFCS-4 (*GABRB3*) и GMFCS-5 (*GABRA1*).

Таким образом, для большинства детерминант-групп распределение генов по степеням моторного

дефицита было специфичным, при этом правило специфичности не распространялось на детерминанту ENM (регуляция возбудимости нейрональной мембраны) и в меньшей степени распространялось на детерминанту ECM (регуляция транспорта через наружную мембрану клетки).

3. Ассоциации генных детерминант с аномалиями строения головного мозга. Структурные изменения головного мозга наблюдались у 67 (49,3 %) пациентов с ЦП с эпилепсией, пороки мозга – у 51 (37,5 %) (табл. 3). Мы включали в анализ все структурные изменения независимо от того, трактовались они как пороки либо как последствия, к примеру, гипоксически-ишемического либо инфекционного поражения. Целью было изучение закономерностей распределения всех структурных аномалий. Кроме того, мы исходили из предположения о том, что далеко не всегда какая-то структурная аномалия, даже если она имеет признаки того или иного патогенетического воздействия, напрямую обусловлена именно им.

Из аномалий развития были представлены: микроцефалия – у 18 пациентов, гипоплазия мозжечка – у 9, фокальная корковая дисплазия – у 3, проявления перивентрикулярной лейкопатии – у 2, также у 2 пациентов были выявлены гипоплазия червя мозжечка и ретроцеребеллярная киста. Два пациента имели гипогенезию мозолистого тела. Гетеротопию серого вещества обнаружили у 2 пациентов, перивентрикулярную гетеротопию, глиоз, подкорковую атрофию в теменно-затылочных областях, полимикрогирию, макроцефалию, корковую гетеротопию – в 1 случае.

Из 67 случаев аномалий развития головного мозга они имели характер пороков развития в 51 (76,1 %) случае, и едва ли не каждый 2-й из них – 29 (43,3 %) – сопровождался пороками развития внутренних органов. Только одно это говорит о том, что тактика анализа всей совокупности структурных изменений была избрана обоснованно.

Наибольшее число случаев – 17 (25,45 %) – аномалий строения головного мозга было выявлено в группе SMTR (управление модификациями хроматина, процессами транскрипции и репликации). По 13 случаев – в группах CS (регуляция образования и функционирования цитоскелета) и ENM (регуляция возбудимости нейрональной мембраны). В группе NOG (регуляция нейроонтогенеза) было отмечено 7 случаев. Интересен тот факт, что во всех перечисленных категориях в большинстве своем имевшиеся аномалии были отнесены к числу пороков развития, что позволяет признать их природу первично-дизонтогенетической.

К похожим выводам приводит и анализ сочетания пороков развития головного мозга с пороками развития внутренних органов. Такого рода сочетание было выявлено в 11 (64,7 %) из 17 случаев в группе SMTR (управление модификациями хроматина, процессами транскрипции и репликации), чуть менее чем в половине

Таблица 3. Структурные изменения и пороки развития головного мозга у 136 пациентов с церебральным параличом и эпилепсией
Table 3. Brain structure changes, brain malformations and somatic malformations in 136 patients with cerebral palsy and epilepsy

Группа генов Group of genes	Структурные изменения головного мозга Brain structure changes		Пороки развития мозга Brain malformation		Пороки внутренних органов Somatic malformation	
	Число пациентов, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>	Доля пациентов, % Proportion of patients, %	Число пациентов, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>	Доля пациентов, % Proportion of patients, %	Число пациентов, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>	Доля пациентов, % Proportion of patients, %
GASM	1	0,7	0	0	1	0,7
GSD	3	2,1	1	0,7	0	0
RMF	2	1,4	1	0,7	0	0
CN	1	0,7	0	0	0	0
CS	13	9,6	11	8	5	3,7
NOG	7	5,1	6	4,4	3	2,1
GC	4	2,9	3	2,1	2	1,4
ECM	3	2,1	2	1,4	2	1,4
ENM	13	9,6	9	6,7	2	1,4
RPS	1	0,7	0	0	1	0,7
NTS	1	0,7	0	0	1	0,7
IOG	1	0,7	1	0,7	1	0,7
CMTR	17	12,5	17	12,5	11	8
<i>Всего Total</i>	<i>67</i>	<i>100</i>	<i>51</i>	<i>100</i>	<i>29</i>	<i>100</i>

случаев (5 из 11, 45,5 %) в группе CS (регуляция образования и функционирования цитоскелета), в половине случаев в группе NOG (регуляция нейронотогенеза), в 2 случаях в группе GC (регуляция функционирования комплекса Гольджи). Данное правило не распространялось на группу ENM (регуляция возбудимости нейрональной мембраны), в которой пороками развития внутренних органов сопровождалась лишь 2 (22,2 %) из 9 случаев пороков мозга.

Нами вычислен коэффициент корреляции пороков в зависимости от группы генов-детерминант. Очень высокая прямая корреляционная зависимость ($r = 0,92$) была в группах «пороки развития головного мозга» и «пороки внутренних органов». Коэффициент корреляции «структурных изменений головного мозга» и «пороков внутренних органов» получился также высоким ($r = 0,84$). Таким образом, выделены группы детерминант, которые наиболее часто обуславливают одновременно как пороки головного мозга, так и внутренних органов.

4. Фенотип ЦП с эпилепсией и группы генов-детерминант. Дебют эпилептических приступов у наших пациентов наблюдался в диапазоне с первых часов жизни до 4 лет. Дебют эпилепсии до 1 года отмечен у 70 (63,3 %) детей, в возрасте от 1 года до 2 лет – у 14 (10,3 %), с 2 до 3 лет – у 6 (4,4 %), с 3 до 4 лет – у 13 (9,5 %), в 4 года – у 8 (5,9 %) детей. Семиотика и синдромология в зависимости от групп генов-детерминант представлены в табл. 4.

Анализ групп эпилептических синдромов при ЦП показал, что преобладало число пациентов с ЭЭ (58 (42,7 %) случаев). У них выявлены мутации в 43 генах. Группа ЭЭ наиболее часто была представлена группами генов каналопатий (ENM): *SCN1A*, *SCN1A*, *SCN8A*, *KCNQ2*, *KCNQ2*, *KCNT1*, *KDM6A*, *HCN1*, *KCNC1* – у 17 (12,5 %) пациентов.

Наибольшее число случаев – 28 (20,6 %) – было представлено в группе детерминант ENM (регуляция возбудимости нейрональной мембраны); 20 (14,7 %) –

Таблица 4. Гены-детерминанты, ассоциированные с формированием фенотипов церебрального паралича в сочетании с эпилепсией

Table 4. Genes associated with the formation of phenotypes of cerebral palsy with epilepsy

Группа генов Group of genes	Число пациентов Number of patients	Типы приступов Types of seizures	Эпилептические синдромы Epileptic syndromes	Изменения на электроэнцефалограмме Electroencephalogram changes
GASM	6	ГСП, эпилептические спазмы, миоклонически-атонические, атипичные абсансы, ВГСП, фокальные клонические левосторонние GCS, epileptic spasms, myoclonic- atonic, atypical absences, SGCS, left-sided focal clonic	Синдром Дозе, ЭЭ, фебрильно-провоцируемые судороги Doose syndrome, EE, febrile-induced seizures	Мультифокальная и диффузная эпилептиформная активность Multifocal and diffuse epileptiform activity
GSD	12	Тонические, эпилептические спазмы, ГСП Tonic, epileptic spasms, GCS	Метаболическая эпилепсия, ЭЭ, фебрильно-провоцируемые судороги Metabolic epilepsy, EE, febrile-induced seizures	Мультифокальная и диффузная эпилептиформная активность Multifocal and diffuse epileptiform activity
RMF	8	ГСП, эпилептические спазмы GCS, epileptic spasms	Метаболическая эпилепсия, ЭЭ Metabolic epilepsy, EE	Фокальная эпилептиформная активность с ВБС Focal epileptiform activity with SBS
CT	1	Тонические, полиморфные Tonic, polymorphic	СФЭ SFE	Фокальная эпилептиформная активность Focal epileptiform activity
CS	18	Адверсивный с поворотом головы вправо по типу АШТР, ГСП, полиморфные, тонические, эпилептические спазмы Adversive with a head turn to the right according to the ATNR type asymmetric tonic neck reflex, GCS, polymorphic, tonic, epileptic spasms	СФЭ, ЭЭ, ФЭДСИМ-ДЭПД SFE, EE, FECSC-BEDC	ДЭПД BEDC
NOG	8	Эпилептические спазмы Epileptic spasms	ЭЭ EE	ДЭПД BEDC
GC	11	ГСП, фокальные клонические GCS, focal clonic	ИФЭ, ФЭДСИМ-ДЭПД IFE, FECSC-BEDC	ДЭПД BEDC
ECM	6	ГСП, эпилептические спазмы GCS, epileptic spasms	Ранняя младенческая ЭЭ 3-го типа, синдром де Виво Early infantile EE type 3, de Vivo syndrome	Мультифокальная и диффузная эпилептиформная активность Multifocal and diffuse epileptiform activity
ENM	28	Миоклонические, атонические, тонические, ГСП, эпилептические спазмы, миоклонически-атонические, атипичные абсансы, ВГСП, фокальные клонические Myoclonic, atonic, tonic, GCS, epileptic spasms, myoclonic- atonic, atypical absences, SGCS, focal clonic	Синдромы Отахара, Драве, Веста, Леннокса-Гасто, ESES Syndromes of Ohtahara, Dravet, West, Lennox-Gastaut, ESES	ЭЭГ-паттерн «вспышка-подавление», ЭЭ с продолженной спайк-волновой активностью во сне, мультифокальная и диффузная эпилептиформная активность, гипсаритмия, медленные генерализованные разряды «пик-волна», ДЭПД EEG pattern "burst-suppression", EE with continued spike-wave activity during sleep, multifocal and diffuse epileptiform activity, hypsarrhythmia, slow generalized spike-wave discharges, BEDC
RPS	1	Миоклонические Myoclonic	ЭЭ EE	Диффузная эпилептиформная активность Diffuse epileptiform activity

Окончание табл. 4
End of table 4

Группа генов Group of genes	Число пациентов Number of patients	Типы приступов Types of seizures	Эпилептические синдромы Epileptic syndromes	Изменения на электроэнцефалограмме Electroencephalogram changes
NTS	14	Эпилептические спазмы, ЭМВ, атипичные абсансы, атонические, бесприступный электрический эпилептический статус сна, миоклонии Epileptic spasms, EME, atypical absences, atonic, intractable electrical sleep status epilepticus, myoclonus	ЭЭ, ESES, СФЭ EE, ESES, SFE	ЭЭ с продолженной спайк-волновой активностью во сне EE with continued spike-wave activity during sleep
IOG	3	Полиморфные, инфантильные спазмы Polymorphic, infantile spasms	Ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия 28-го типа Early infantile epileptic encephalopathy type 28	Мультифокальная эпилептиформная активность Multifocal epileptiform activity
CMTR	20	ГСП, ВГСП, эпилептические спазмы GCS, SGCS, epileptic spasms	СФЭ SFE	Фокальная эпилептиформная активность, фокальная эпилептиформная активность с ВБС Focal epileptiform activity, focal epileptiform activity with SBS

Примечание. ГСП – генерализованные судорожные приступы; ВГСП – вторично-генерализованные судорожные приступы; СФЭ – структурная фокальная эпилепсия; ВБС – вторичная билатеральная синхронизация; ЭМВ – эпилептический миоклонус век; ДЭПД – доброкачественные эпилептиформные паттерны детства; ЭЭ – эпилептическая энцефалопатия; ФЭДСИМ-ДЭПД – фокальная эпилепсия детства со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами детства; ИФЭ – идиопатическая фокальная эпилепсия; ESES – эпилепсия с электрическим эпилептическим статусом в фазу медленного сна; АШТР – асимметричный шейно-тонический рефлекс.
Note. GCS – generalized convulsive seizures; SGCS – secondary generalized convulsive seizures; SFE – structural focal epilepsy; SBS – secondary bilateral synchrony; EME – epileptic myoclonus of the eyelids; BEDC – benign epileptiform discharges of childhood; EE – epileptic encephalopathy; FECS-BEDC – focal epilepsy of childhood with structural changes in the brain and benign epileptiform discharges of childhood; IFE – idiopathic focal epilepsy; ESES – epilepsy with electrical status epilepticus in slow-wave sleep; ATNR – asymmetric tonic neck reflex.

в группе CMTR (управление модификациями хроматина, процессами транскрипции и репликации), 18 – в группе CS (регуляция образования и функционирования цитоскелета), 14 – в группе NTS (регуляция обмена нейромедиаторов и функционирования синапсов), 12 (8,8 %) – в группе GSD (регуляция процессов, расстройство которых приводит к формированию болезни накопления). Во всех остальных группах представленность случаев заболевания была ниже, но тем не менее не было ни одной группы, в которых не присутствовал хотя бы 1 случай.

Таким образом, в патогенезе врожденных ЦП, сопровождающихся эпилепсией, задействованы гены всех групп детерминант. К формированию фенотипа заболевания при этом наиболее часто приводят каналопатии, нарушения модификации хроматина, транскрипции и репликации, образования и функционирования цитоскелета, обмена нейромедиаторов и функционирования синапсов, болезни накопления.

Обсуждение

В настоящее время имеется множество данных по ассоциации патогенных вариантов нуклеотидной последовательности с формированием фенотипа ЦП, и количество их нарастает лавинообразно: лишь за период с 2011 по 2021 г. число выявленных генных ассоциаций увеличилось едва ли не вдвое – с 550 до 961 [14, 16, 20, 22–24, 29]. Конечно, такой объем информации требовал классификационного подхода, и в работе, опубликованной в 2015 г., G. McMichael и соавт. выделили такие направления воздействия ассоциированных генов, как навигация аксонов при спрутинге, участие в белковых внутрисинаптических взаимодействиях и непосредственное участие в синаптической передаче [26]. Мы позволили себе подойти к выделению групп детерминант более широко, получив 11 групп различной направленности влияния на фенотип. По полученным нами данным, большинство случаев ЦП, сочетающихся с эпилепсией, распределялись между

детерминантами ENM (регуляция возбудимости нейрональной мембраны), SMTR (управление модификациями хроматина, процессами транскрипции и репликации), CS (регуляция образования и функционирования цитоскелета), NTS (регуляция обмена нейромедиаторов и функционирования синапсов), GSD (регуляция процессов, расстройство которых приводит к формированию болезней накопления). Во всех остальных группах представленность случаев заболевания была ниже, однако не было ни одной группы, в которой не присутствовал хотя бы 1 случай.

С нашей точки зрения, допустимо распределение этих детерминант на те, которые обеспечивают такие свойства нервной ткани, как возбудимость и проводимость (ENM и NTS), регулирующие процессы нейроонтогенеза (NOG и SMTR) и определяющие ферментативные дефекты, приводящие к болезням накопления (GSD).

В литературе, посвященной проблематике ЦП, сопровождающихся эпилепсией, существует 2 взгляда на данную патологию: реабилитологи рассматривают их как ЦП, сопровождающиеся эпилепсией [2, 4, 13, 18], а эпилептологи — как эпилепсию у пациентов с грубыми двигательными нарушениями [5]. Изначально мы полагали, что это связано с «первичностью интереса»: у реабилитологов — к моторному дефициту, в работе с которым мешает эпилептический процесс; у эпилептологов — естественно, к эпилепсии. Совершенно неожиданным образом мы получили свидетельства справедливости и того и другого подходов, выделив детерминанты дизонтогенетического ряда и детерминанты обеспечения возбудимости и проводимости.

При исследовании ассоциации детерминант-групп с выраженностью моторного дефицита мы обнаружили, что для их большинства распределение генов

по степеням моторного дефицита было специфичным. Конечно, в литературе имеются обособленные данные, констатирующие различную степень выраженности моторного дефицита при той или иной генной патологии [20, 25, 28, 31], но мы смогли выделить гены, ассоциация фенотипа с которыми довольно специфично сопровождалась легкими, средними либо тяжелыми двигательными нарушениями. При этом специфичность не распространялась на детерминанты каналопатий, еще более подчеркивая ее не только физиологическое, но и онтогенетическое своеобразие.

Для детерминант «дизонтогенетического» ряда был в целом более характерен тератогенез, и полученные данные позволяют трактовать большинство изменений структуры мозговой ткани в большей степени как дизонтогенетические, чем резидуальные.

Выводы

ЦП, сопровождающиеся эпилепсией, являются универсальным фенотипом, реализующимся посредством влияния различных генных нарушений во многих направлениях детерминации.

Моторный дефект в зависимости от степени выраженности детерминируется разными генами во всех детерминантах, кроме регуляции возбудимости нейрональной мембраны.

Фенотип ЦП, сформировавшийся с участием детерминанты возбудимости нейрональной мембраны, отличается своеобразием. Гены этой детерминантной группы не проявляют признаков специфичности влияния на степень моторного дефицита.

Большинство структурных изменений в мозговой ткани в составе фенотипа ЦП с эпилепсией имеют дизонтогенетический характер.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Батышева Т.Т., Платонова А.Н., Чебаненко Н.В., Быкова О.В. Коррекция когнитивных нарушений у детей и подростков с церебральным параличом при лечении пантокальцином. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2013;113(9):48–53.
Batyshcheva T.T., Platonova A.N., Chebanenko N.V., Bykova O.V. Correction of cognitive impairment in children and adolescents with cerebral palsy treated with pantocalcin. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2013;113(9):48–53. (In Russ.)
2. Букреева Е.А., Седненкова Т.А., Сергеев Е.Ю. и др. Реабилитация детей с церебральными параличами, страдающих эпилепсией: оценка эффективности и безопасности. Лечащий врач 2020;(10):24–7.
Bukreeva E.A., Sednenkova T.A., Sergeenko E.Yu. et al. Rehabilitation of children with cerebral palsy and epilepsy: evaluation of efficacy and safety. Lechashchiy vrach = Therapist 2020;(10):24–7. (In Russ.)
3. Иванова И.В., Мухин К.Ю., Пылаева О.А. и др. Мутации в гене *ARX*: клинические, электроэнцефалографические и нейровизуализационные особенности у 3 пациентов. Русский журнал детской неврологии 2017;12(3):58–67.
DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-3-58-67
Ivanova I.V., Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. et al. Mutations in the *ARX* gene: clinical, electroencephalographic and neuroimaging features in 3 patients. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2017;12(3):58–67. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-3-58-67
4. Кенжегулова Р.Б. Проблемы реабилитации детей с эпилепсией. Ассоциация реабилитологов и курортологов (Нур-Султан) 2020;1(30):17–24.
Kenzhegulova R.B. Rehabilitation problems for children with epilepsy. Associatsiya reabilitologov i kurortologov (Nur-Sultan) = Association of Rehabilitologists and Balneologists (Nur-Sultan) 2020;1(30):17–24. (In Russ.)

5. Кожанова Т.В., Жилина С.С., Мешерякова Т.И. и др. Редкие мутации при эпилептической энцефалопатии у детей: генотип-фенотипические корреляции. *Quantum Satis* 2017;1(3-4):41–55. Kozhanova T.V., Zhilina S.S., Meshcheryakova T.I. et al. Rare mutations in epileptic encephalopathy in children: genotype-phenotypic correlations. *Quantum Satis* 2017;1(3-4):41–55. (In Russ.)
6. Миронов М.Б., Андреева Н.И., Фомченкова Д.С. и др. Эпилепсия при синдроме де Виво: литературный обзор и описание клинического случая. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2019;11(3):270–7. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.3.270-277 Mironov M.B., Andreeva N.I., Fomchenkova D.S. et al. Epilepsy in de Vivo syndrome: a literature review and a clinical case. *Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions* 2019;11(3):270–7. (In Russ.). DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.3.270-277
7. Миронов М.Б., Чебаненко Н.В., Айвазян С.О. и др. Эпилепсия в сочетании с синдромом Вольфа–Хиршхорна: обзор литературы и описание клинических случаев. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2018;10(4):39–52. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.4.039-052 Mironov M.B., Chebanenko N.V., Ayvazyan S.O. et al. Epilepsy in combination with Wolff–Hirschhorn syndrome: literature review and case report. *Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions* 2018;10(4):39–52. (In Russ.). DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.4.039-052
8. Миронов М.Б., Чебаненко Н.В., Быченко В.Г. и др. Коморбидность детского церебрального паралича и доброкачественных эпилептиформных разрядов ЭЭГ в детстве у dizygotic близнецов. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2018;10(3):52–62. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.3.052-062 Mironov M.B., Chebanenko N.V., Bychenko V.G. et al. Comorbidity of infantile cerebral palsy and benign epileptiform EEG discharges in childhood in dizygotic twins. *Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions* 2018;10(3):52–62. (In Russ.). DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.3.052-062
9. Мухин К.Ю., Миронов М.Б. Эпилептические спазмы. *Русский журнал детской неврологии* 2014;9(4):20–9. DOI: 10.17650/2073-8803-2014-9-4-20-29 Mukhin K.Yu., Mironov M.B. Epileptic spasms. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology* 2014;9(4):20–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2014-9-4-20-29
10. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Современные подходы в лечении синдрома Леннокса–Гасто (обзор литературы). *Русский журнал детской неврологии* 2018;13(2):34–57. DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-2-34-57 Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. Modern approaches in the treatment of Lennox–Gastaut syndrome (a review of literature). *Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology* 2018;13(2):34–57. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-2-34-57
11. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Бобылова М.Ю., Чадаев В.А. Генетическая эпилепсия, вызванная мутациями в гене *CDKL5*, как пример эпилептической энцефалопатии и энцефалопатии развития: обзор литературы и собственные наблюдения. *Русский журнал детской неврологии* 2021;16(1–2):10–41. DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-1-2-10-41 Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Bobylowa M.Yu., Chadaev V.A. Genetic epilepsy caused by *CDKL5* gene mutations as an example of epileptic encephalopathy and developmental encephalopathy: literature review and own observations. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology* 2021;16(1–2):10–41. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-1-2-10-41
12. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Долинина А.Ф. и др. Эпилепсия, вызванная мутацией гена *PCDH19*: обзор литературы и собственные наблюдения. *Русский журнал детской неврологии* 2016;11(2):26–32. DOI: 10.17650/2073-8803-2016-11-2-26-32 Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Dolinina A.F. et al. Epilepsy caused by *PCDH19* gene mutation: a review of literature and the authors' observations. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology* 2016;11(2):26–32. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2016-11-2-26-32
13. Соколов П.Л. Детский церебральный паралич – дизонтогенез и медицинская реабилитация. М., 2012. 158 с. Sokolov P.L. *Cerebral palsy – dysontogenesis and medical rehabilitation*. Moscow, 2012. 158 p. (In Russ.)
14. Соколов П.Л., Чебаненко Н.В., Зыков В.П. и др. Врожденные церебральные параличи: генетическая природа и нозологическая целостность. *Русский журнал детской неврологии* 2020;15(3–4):65–77. DOI: 10.17650/2073-8803-2020-15-3-4-65-77 Sokolov P.I., Chebanenko N.V., Zykov V.P. et al. Congenital cerebral palsy: genetic cause and nosological integrity. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology* 2020;15(3-4):65–77. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2020-15-3-4-65-77
15. Чебаненко Н.В., Зыков В.П., Комарова И.Б. и др. Альтернирующая гемиплегия, ассоциированная с эпилепсией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2021;121(3):121–6. DOI: 10.17116/jnevro2021121031121 Chebanenko N.V., Zykov V.P., Komarova I.B. et al. Alternating hemiplegia associated with epilepsy. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2021;121(3):121–6. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro2021121031121
16. Emrick L.T., DiCarlo S.M. The expanding role of genetics in cerebral palsy. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2020;31(1):15–24. DOI: 10.1016/j.pmr.2019.09.006
17. 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
18. Garfinkle J., Shevell M.I. Cerebral palsy, developmental delay, and epilepsy after neonatal seizures. *Pediatr Neurol* 2011;44(2):88–96.
19. Goto A., Ishii A., Shibata M. et al. Characteristics of KCNQ2 variants causing either benign neonatal epilepsy or developmental and epileptic encephalopathy. *Epilepsia* 2019;60(9):1870–80. DOI: 10.1111/epi.16314
20. Jin S.C., Lewis S.A., Bakhtiari S. et al. Mutations disrupting neurogenesis genes confer risk for cerebral palsy. *Nat Genet* 2020;52(10):1046–56. DOI: 10.1038/s41588-020-0695-1
21. Knezević-Pogancev M. Cerebral palsy and epilepsy *Med Pregl* 2010;63(7–8):527–30. DOI: 10.2298/mpns1008527k
22. Lewis S.A., Shetty S., Wilson B.A. et al. Insights from genetic studies of cerebral palsy. *Front Neurol* 2021;11:625428. DOI: 10.3389/fneur.2020.625428
23. MacLennan A.H., Lewis S., Moreno-Deluca A. et al. Genetic or other causation should not change the clinical diagnosis of cerebral palsy. *J Child Neurol* 2019;34(8):472–6. DOI: 10.1177/0883073819840449
24. 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
25. 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
26. 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
27. Patino G.A., Claes L.R., Lopez-Santiago L.F. et al. A functional null mutation of *SCN1B* in a patient with Dravet syndrome. *J Neurosci* 2009;29(34):10764–78. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2475-09.2009

28. Rosello M., Caro-Llopis A., Orellana C. et al. Hidden etiology of cerebral palsy: genetic and clinical heterogeneity and efficient diagnosis by next-generation sequencing. *Pediatr Res* 2020;11. DOI: 10.1038/s41390-020-01250-3
29. Tollånes 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
30. Zhang S., Zhang Z., Shen Y. et al. *SCN9A* epileptic encephalopathy mutations display a gain-of-function phenotype and distinct sensitivity to oxcarbazepine. *J Neurosci Bull* 2020;36(1):11–24. DOI: 10.1007/s12264-019-00413-5
31. Zouvelou V., Yubero D., Apostolakopoulou L. et al. The genetic etiology in cerebral palsy mimics: The results from a Greek tertiary care center. *Eur J Paediatr Neurol* 2019;23(3):427–37. DOI: 10.1016/j.ejpn.2019.02.001

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. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной помощи детям им. Н.В. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы» (№ 2058-5 от 30.08.2019).

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. Voyno-Yasenetsky, Department of Healthcare of Moscow (No. 2058-5 dated 30.08.2019).

Нарушение сна при синдроме Ангельмана: причины, механизмы и методы коррекции. Обзор литературы

А.А. Псянчин¹, М.Ю. Бобылова^{2, 3}, Т.З. Якупов¹

¹Клинический госпиталь «Мать и Дитя»; Республика Башкортостан, 450071 Уфа, Лесной проезд, 4;

²ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 108842 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5;

³ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 119571 Москва, ул. Акад. Анохина, 9

Контакты: Мария Юрьевна Бобылова mariya_bobylova@mail.ru

Нарушение сна является одним из основных проявлений синдрома Ангельмана. До настоящего времени нет точных данных о том, чем эти нарушения обусловлены, и их коррекция представляет сложную задачу. Обзор литературы посвящен исследованиям патогенеза нарушений сна при синдроме Ангельмана (влияниям функции генов при делеции 15q11–q13, находкам при полисомнографии, видеоэлектроэнцефалографическом мониторинге сна, данным лабораторных исследований), на основании которых даны рекомендации по коррекции диссомнии, в том числе методы поведенческой терапии.

Ключевые слова: синдром Ангельмана, ген *UBE3A*, нарушения сна, диссомния, эпилепсия, видеоэлектроэнцефалографический мониторинг, полисомнография, зубчатая дельта-активность (Notched-delta), методы поведенческой терапии

Для цитирования: Псянчин А.А., Бобылова М.Ю., Якупов Т.З. Нарушение сна при синдроме Ангельмана: причины, механизмы и методы коррекции. Обзор литературы. Русский журнал детской неврологии 2022;17(3):55–62. DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-3-55-62

Sleep disorder in Angelman syndrome: causes, mechanisms and methods of correction. Literature review

A.A. Psysanchin¹, M.Yu. Bobylova^{2, 3}, T.Z. Yakupov¹

¹Clinical Hospital “Mother and Child”; 4 Lesnoy Proezd, Ufa 450071, Republic of Bashkortostan;

²Svt. Luka’s Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108842, Russia;

³Svt. 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

Sleep disorder is one of the prominent manifestations of Angelman syndrome. The exact causes are unknown and methods of correction are difficult. The literature review is devoted to studies of the pathogenesis of sleep disorders in Angelman syndrome (the effects of gene function in 15q11–q13 deletion, findings in polysomnography, video-EEG sleep monitoring, laboratory data), on the basis of which recommendations for the correction of dyssomnia, including methods of behavioral therapy, are given.

Keywords: Angelman syndrome, *UBE3A* gene, sleep disorders, dyssomnia, epilepsy, video-EEG monitoring, polysomnography, notched-delta activity (Notched-delta), methods of behavioral therapy

For citation: Psysanchin A.A., Bobylova M.Yu., Yakupov T.Z. Sleep disorder in Angelman syndrome: causes, mechanisms and methods of correction. Literature review. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2022;17(3):55–62. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-3-55-62

Введение

Синдром Ангельмана (СА) — генетическое заболевание из группы расстройств развития, проявляющееся особенными фенотипическими чертами, уникальными поведенческими нарушениями в виде повышенной и неуместной веселости, нарушением интеллекта, частыми полиморфными эпилептическими приступами, характерными паттернами на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), нарушением походки в виде атаксии, тремора конечностей, а также расстройством сна [8]. СА возникает из-за мутации гена *UBE3A*, расположенного на длинном плече 15-й хромосомы (15q11.2–q13) материнского аллеля, что относит данный синдром к болезням геномного импринтинга [8]. Расстройства сна при СА встречаются в 20–80 % случаев и являются одним из критериев диагноза, введенных Вильямсом в 1995 г. [38]. Согласно более современным источникам литературы, расстройство сна встречается у 70 % больных [18]. Нарушение сна является общим недугом детей с расстройствами психоречевого развития и поведенческими нарушениями [16]. Ухудшение сна приводит не только к изменению настроения, поведения и когнитивных функций, но и к ухудшению соматического здоровья [24], что, в свою очередь, еще больше нарушает сон. Представлены доказательства того, что недостаточность сна и его низкая эффективность нарушают память, внимание, когнитивные способности, вербальную коммуникацию, абстрактное мышление и другие функции префронтальной коры, а также являются причиной повышения раздражительности, депрессии, расстройства эмоциональной гибкости, импульсивности, гиперактивности, агрессивности, расстройства координации и увеличения частоты случайных травм [11]. Все эти факторы очень негативно отражаются на качестве жизни семей таких детей: нарушенный сон у родителей приводит к стрессу и тревожности, синдрому выгорания, неправильному взаимодействию между ребенком и родителем [35]. С учетом вышеизложенного исследования расстройства сна у детей с СА являются инструментом к пониманию проблемы нарушения сна у детей с особенностями нейрокогнитивного развития, а также ключом к решению этих проблем, что положительно скажется не только на общем самочувствии ребенка, но и на способности к обучению и на взаимоотношениях между ребенком и родителем.

Этиология

Нарушение сна у детей с СА имеет полиэтиологический генез. Предполагалось, что расстройство сна является прямым следствием нарушения функции гена *UBE3A*. Так, у мушек дрозофил с мутацией гена *UBE3A* обнаружено расстройство циркадного ритма их двигательной активности по сравнению с диким типом мушек [12]. Экспрессия гена *UBE3A* влияет на посттрансляционную модификацию фактора транскрипции

BMAL1, осуществляющего регуляцию циркадного ритма [30]. Однако в исследованиях на мышах, проведенных J.C. Ehlen и соавт., не выявлено влияния материнского аллеля *UBE3A* на гены циркадного ритма (*Per1*, *RevErba*, *Cry1*, *Bmal1*, *Dbp*), которые экспрессируются преимущественно в супрахиазмальных ядрах гипоталамуса. Также отмечено, что интенсивность экспрессии *UBE3A* в супрахиазмальной области у мышей с генотипом *ube3a* M–/p+ и у мышей дикого типа не отличается за счет экспрессии отцовской копии гена именно в этой области мозга, в отличие от других областей, где возможна экспрессия лишь материнского аллеля [12].

Высказывалось мнение об изменении продукции мелатонина. У детей с СА уровень продукции мелатонина во время сна в ночное время снижен по сравнению с детьми контрольной группы [32]. Нарушение выработки мелатонина приводит к изменениям циркадного ритма [19], однако они отмечаются не у всех детей с расстройством сна [32].

C.S. Ryan и соавт. выявили снижение уровня сывороточного ферритина <24 мкг/л у 15 (79 %) из 19 больных СА [28]. Связь между дефицитом железа и СА может быть объяснена нарушением экспрессии гена *HERC2*, который расположен рядом с геном *UBE3A*. Ген *HERC2* отвечает за регуляцию метаболизма железа, оказывая ингибирующее влияние на белок FBXL5 (F-box and leucinerich protein 5). Роль этого белка заключается в снижении биодоступности железа в желудочно-кишечном тракте [16]. Коррекция количества потребляемого железа привела к улучшению качества сна не только у больных с СА, у которых был повышен индекс спонтанных движений ногами, но и у пациентов без синдрома беспокойных ног, которые испытывали нарушения сна [28].

Существует тесная взаимосвязь между расстройствами сна и эпилепсией (причем на сон влияет как наличие приступов, так и эпилептиформная активность) [2]. Фрагментированность сна утяжеляет проявления эпилепсии, а эпилептиформная активность во сне и паттерны приступов приводят к прерывистому сну [23]. Большинство детей с СА, у которых отмечается расстройство сна, имеют и эпилептические приступы. Существует четкая корреляционная связь: чем тяжелее течение эпилепсии, тем более выражены расстройства сна [7]. В ранее проведенных исследованиях выявлено, что эпилепсия вносит больший вклад в развитие расстройства сна, чем низкий интеллект [20].

Остается открытым вопрос о влиянии антиэпилептических препаратов на сон у детей с СА. Для лечения приступов у детей с СА применяются вальпроат, клобазам, клоназепам [8], которые потенциально способны влиять на качество сна. В исследовании W. Graam и соавт. не выявлено статистически значимых различий по уровню мелатонина в плазме у пациентов, прини-

мающих и не принимающих вальпроевую кислоту [5]. В других исследованиях не выявлено влияния вальпроевой кислоты на время пикового выброса мелатонина [32], но продемонстрировано влияние вальпроевой кислоты на чувствительность мелатонина к дневному свету [14]. После начала терапии бензодиазепинами отмечено учащение инсомнических расстройств [26] за счет увеличения частоты эпизодов обструктивного апноэ [27] в связи с миорелаксирующим действием препарата на мышцы гортани. Кроме того, у детей с СА существуют особенности строения лица (микробрахицефалия, гипоплазия средней трети лица, глубоко посаженные глаза, макростомия, выступающая нижняя челюсть), которые анатомически предрасполагают к развитию синдрома обструктивного апноэ во сне [21].

Расстройство сна может быть связано с нарушением экспрессии гена *GABRG3* как вследствие прямой мутации (делеции), так и в связи с нарушением регуляции GABA-A-рецепторов отсутствующим ферментом убиквитин-лигазой 3а (*ube3a*). В результате нарушается функция таламо-кортикального пути, что является причиной характерных ЭЭГ-паттернов (ритмичная дельта-активность, зубчатая дельта-активность) и, гипотетически, расстройств архитектоники сна [9].

Немаловажным фактором развития расстройства сна у детей является расстройство поведения. Расстройство сна часто сопровождается разнообразными поведенческими нарушениями [34]. Дефицит интеллекта предрасполагает к развитию расстройств сна и встречается в 54–99 % случаев у пациентов данной группы [17]. Причиной расстройства сна, помимо молекулярных и экзогенных факторов, является нарушение гигиены сна. Родители часто не понимают сложностей ребенка из-за нарушений его коммуникативных навыков. Для детей с СА характерны сенсорный голод и самостимуляции, страхи во сне, низкая способность к самоуспокоению при ночных пробуждениях [35].

Варианты расстройств сна у детей с синдромом Ангельмана

Согласно клиническим наблюдениям К. Pelc и соавт., дети с СА не имеют четкого единого расстройства сна (инсомния, расстройства дыхания во сне, парасомнические расстройства). У одного пациента могут наблюдаться различные по клиническим проявлениям нарушения сна, не говоря уже о вариативности проявлений между разными пациентами. Основные расстройства сна: снижение длительности сна, увеличение времени засыпания, частые пробуждения, укорочение фазы быстрого сна, частая спонтанная двигательная активность. В данном исследовании постулируется, что низкая эффективность сна никак не влияет на ребенка в течение дня. Проявления расстройства сна уменьшаются по мере роста и развития ребенка с СА [22].

Классификация расстройств сна у детей с СА является сложной задачей в связи с неоднородностью результатов большинства исследований [31]. Поскольку расстройство сна характерно для преобладающего числа больных с задержкой интеллектуального развития, выделение специфических для СА нарушений также является важной, но непростой задачей.

По данным полисомнографии у детей с СА отмечаются расстройства засыпания и укладывания, ночные спонтанные пробуждения, парасомнические расстройства – нарушения дыхания (апноэ и гипопноэ), а также повышение индекса спонтанной двигательной активности и снижение показателя эффективности сна (отношение длительности сна ко времени нахождения ребенка в постели). Изменена также архитектура сна: отмечается укорочение длительности REM-сна за ночь и увеличение представленности non-REM-сна. Подобные изменения неспецифичны только для детей с СА, они также выявляются и у детей с задержкой развития другой этиологии и у больных эпилепсией [19]. В связи с этим предполагается влияние эпилепсии и эпилептиформной активности на архитектуру сна, в особенности на быструю фазу сна [6].

Диссомнии сопровождаются изменениями биоэлектрической активности с нарастанием представленности патологической медленноволновой активности во сне. Веретена сна присутствуют на 73 % ЭЭГ сна [37] у 75 % пациентов [2]. Отмечаются достоверные изменения веретен сна: снижение их количества, длительности и выраженности веретеноподобной (сигмовидной) формы [10].

Г.В. Кузьмич и соавт. (2021) [2] проанализировали исходные данные 88 видеоэлектроэнцефалографических мониторингов (ВЭМ) с включением сна, которые были проведены в динамике 27 пациентам с установленным диагнозом СА, причем некоторым пациентам проведено до 10 обследований. Сон зарегистрирован по данным 81 ВЭМ у 24 пациентов; средний возраст составил 5,7 года ($SD = 4,2$). Выявлены следующие особенности ЭЭГ:

- феномен гипнагогической гиперсинхронизации выявлен на 22 (27 %) ВЭМ у 9 (37,5 %) пациентов;
- типичные веретена сна регистрировались у 6 (25 %) пациентов без эпилепсии, атипичные – у 6 (25 %) пациентов. У остальных 12 (50 %) пациентов веретена сна в ходе ВЭМ с включением сна не выявлены в связи с высоким индексом патологической дельта-волновой активности. По данным большинства ВЭМ регистрируется высокий индекс патологической медленноволновой активности (>30 % всей записи сна), отмечается тенденция к снижению индекса с возрастом. Патологическая дельта-волновая активность во сне отсутствовала по данным только 1 (1,2 %) ВЭМ у пациента с отсутствием эпилепсии (пациент с мутацией в гене

- УВЕЗА*). Таким образом, можно предположить, что нарушения сна у детей с СА связаны с несформированностью или атипизмом сонных веретен в связи с наличием высокого индекса: 1) эпилептиформной активности; 2) патологической медленноволновой активности. Оба фактора (эпилептиформная активность и дельта-замедление) являются генетически детерминированными и возникают в связи с нарушением ГАМК-ергической функции. Кроме того, отсутствие или несформированность сонных веретен имеет прямую корреляцию с выраженностью эпилепсии (индексом эпилептиформной активности на ЭЭГ и наличием приступов);
- **эпилептиформная активность во сне** представлена включением низкоамплитудных спайков в структуре дельта-волн (зубчатые медленные волны) и региональной эпилептиформной активностью вне замедления. Чаще регистрировались редкие или короткие пробеги зубчатых медленных волн – на 75 % ВЭМ. Отмечается увеличение представленности продолженных зубчатых медленных волн во сне с возрастом, преимущественно в задних отделах. В подавляющем большинстве случаев зубчатые медленные волны регистрировались как в бодрствовании, так и во сне;
 - **региональная эпилептиформная активность** вне замедления в большинстве случаев была представлена изолированными или сгруппированными спайками и острыми волнами. Доброкачественные эпилептиформные паттерны детства во сне выявлены в достаточно узком возрастном диапазоне – от 3 до 7 лет;
 - **индекс эпилептиформной активности во сне (включая зубчатые медленные волны)** у большинства пациентов не превышает 40 % всей записи сна. Повышение индекса было обусловлено в основном появлением эпилептиформной активности вне замедления. У 3 (12,5 %) пациентов во сне отмечалось появление ЭЭГ-паттерна гипсаритмии: физиологические паттерны сна отсутствовали, индекс патологической медленноволновой активности превышал 80 %, индекс мультирегиональной активности превышал 30 %. Возраст пациентов – 3,2; 4,1 и 5,8 года.
 - **ЭЭГ-паттерны фокальных приступов в затылочно-теменно-задневисочных областях (ритмичная, продолженная тета-волновая активность с включением спайков в одной гемисфере)** выявлены у 3 (11 %) пациентов, средний возраст – 9,9 года ($SD = 2$). При анализе обследований пациентов в возрасте от 7 до 13 лет частота выявления паттерна составила 22 %;
 - **доброкачественные эпилептиформные паттерны детства**, характеризующиеся возникновением 5-точечного электрического диполя специфической

морфологии, в бодрствовании выявлялись у 4 (15 %) пациентов, средний возраст – 4,3 года ($SD = 0,2$). При анализе результатов обследований у пациентов в возрасте 4 лет частота выявления составила 36 %. Основная локализация у обследованных пациентов – центрально-височная.

В обзоре литературы было найдено только 1 детальное исследование, посвященное изменениям на ЭЭГ при СА во время сна. Авторы выявили снижение частоты и длительности веретен сна у пациентов с СА при сравнении с нормотипичными детьми. Также была выявлена повышенная представленность дельта-волн. В публикациях отдельных клинических случаев отмечается наличие высокого индекса патологической медленноволновой активности на ЭЭГ у детей с СА [1, 3]. Г.В. Кузьмич и соавт. (2021) сделали вывод, что у всех 24 пациентов индекс патологической медленноволновой активности значительно превышает индекс эпилептиформной активности; в 75 % случаев отмечаются изменения физиологических паттернов сна («сонные веретена») от атипизма до отсутствия, при этом отсутствие веретен сна коррелирует с высоким индексом патологической медленноволновой активности; индекс эпилептиформной активности превышает 40 % [2].

Согласно метаанализу К. Spruit и соавт., результаты оценки длительности сна, частоты ночных пробуждений и эффективности сна у детей с СА имеют статистически однородные показатели от исследования к исследованию, в то время как по другим видам нарушения сна (частые спонтанные движения во сне, расстройства дыхания во сне, частые пробуждения от внешних причин, энурез, эпизоды пробуждений от страшных сновидений) выявлялась гетерогенность результатов. Существующая неоднородность частично объясняется применением метода анкетирования родителей детей с СА с использованием разных стандартизированных опросников [31].

Тезис об отсутствии влияния укороченного сна на самочувствие ребенка в течение дня является спорным. В 80 % случаев расстройство сна влияет на ребенка в течение дня: в 52 % случаев отмечается повышенная сонливость, в 33 % – нарушение поведения, в 36 % – трудности в обучении и получении новых навыков, в 26 % – нарушение соматического здоровья [35].

Для оценки сна у детей с СА использовался также метод актиграфии в течение 7 сут [36]. Не отмечено превышения по частоте пробуждений и значительного снижения длительности сна по сравнению с контрольной группой, имеются лишь статистически значимые расхождения во времени засыпания после выключения света. Параллельно проводилось анкетирование родителей относительно расстройства сна у детей. Выявлено, что 81 % участников жаловались на частые пробуждения своих детей. Такая неод-

народность результатов объясняется способностью здоровых детей к самостоятельному засыпанию после спонтанного ночного пробуждения, в то время как дети с СА требуют внимания своих родителей, что, в свою очередь, приводит к более длительным ночным пробуждениям. Частые взаимодействия родителей и ребенка во время ночных пробуждений закрепляют стереотип пробуждения у детей с расстройством сна. С возрастом не отмечено значимой динамики изменения сна у детей с СА, в то время как в контрольной группе отмечается тенденция к засыпанию в более позднее время и укорочению длительности сна, что является отражением развития способности волевой депривации сна у здоровых детей для реализации собственных социальных нужд (подготовка к учебе, подъем по будильнику и т.д.) [36].

Для выявления специфических и общих черт расстройств сна J. Trickett и соавт. провели работы по сравнению расстройств сна у детей с СА, синдромом Смита–Магениса, расстройством аутистического спектра и туберозным склерозом [34]. Дети с данными синдромами имеют схожие черты расстройства сна, однако выраженность проявлений варьирует. В особенности дети с расстройством аутистического спектра имеют худшие показатели укладывания и сопротивления к засыпанию. Дети с синдромом Смита–Магениса имели самый высокий показатель ночных пробуждений, гиперактивности и раздражительности в течение дня, связанной с низкой эффективностью сна. Дети с СА отличаются ранним ночным пробуждением. В ряде случаев выявлена связь гастроэзофагеального рефлюкса и апноэ во сне у детей с СА.

Методы терапии расстройства сна у детей с синдромом Ангельмана

Исследовались различные способы коррекции расстройства сна у детей с СА, такие как применение лекарственных препаратов и поведенческая терапия.

Лекарственная терапия. 1. Мелатонин. Регулятор циркадного ритма у млекопитающих располагается в супрахиазмальном ядре головного мозга. В темное время суток происходит повышение продукции мелатонина, супрахиазмальный центр переводит физиологические функции в режим сна [40]. В связи с предполагаемым нарушением циркадных ритмов и выработки мелатонина у детей с СА применение мелатонина обосновано. Первая публикация о применении мелатонина у детей с СА принадлежит I.V. Zhdanova и соавт. Мелатонин применялся у 13 детей с СА, с положительным результатом в виде увеличения общей длительности сна [39]. В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании эффективности применения мелатонина для лечения хронической инсомнии у детей СА [5] получены многообещающие результаты по эффективности мелатонина в дозе 2,5–5,0 мг

в виде снижения латенции сна, увеличения общей длительности сна, снижения частоты ночных пробуждений. Однако в исследовании принимали участие 8 пациентов, т.е. по 4 на каждую группу (плацебо/мелатонин), что ставит под сомнение статистическую достоверность. А.Ж. Schwichtenberg и соавт. в 2015 г. опубликовали обзор литературы о применении мелатонина у пациентов с различными нейрокогнитивными генетическими заболеваниями (СА, синдромы Смита–Магениса, Мартина–Белл, Дауна и Ретта) [29]. Основываясь на данном обзоре, можно утверждать, что мелатонин эффективен в лечении расстройства сна у детей. Однако указывается, что необходимы дополнительные исследования, включая большие рандомизированные исследования, для оценки эффективности препарата с учетом возможных сторонних факторов, которые могут влиять на ответ от лечения. Научным обоснованием применения мелатонина при расстройствах сна у детей с СА является работа Y. Takaesu и соавт. (2012) по исследованию уровня мелатонина плазмы крови. Было выявлено, что у пациентов с СА в ночное время уровень сывороточного мелатонина значительно ниже, чем у пациентов контрольной группы, а также зарегистрировано более позднее появление пиковой концентрации мелатонина у детей с нарушением засыпания. Среди 9 детей, получавших мелатонин в дозе 1 мг вечером в течение 3 мес, у 4 было выявлено улучшение сна [32].

2. Миртазапин. Согласно исследованиям на животных, серотонин способствует засыпанию и поддержанию сна посредством влияния на bmal-1 – белок, являющийся регулятором циркадного ритма [22]. Предполагается связь между нарушением экспрессии *UBE3A* и увеличением продукции bmal-1 [13]. Учитывая влияния *UBE3A* и серотонина на белок bmal-1, клинические данные, подтверждающие, что антагонисты 5-НТ2А/2С-серотониновых рецепторов увеличивают длительность медленноволновой фазы сна [33], можно предполагать наличие положительного влияния селективных антагонистов 5-НТ2А/2С-серотониновых рецепторов при расстройствах сна у детей с СА. Восемь детей с СА, имеющих расстройства сна в виде снижения общей длительности сна, сложности при засыпании, принимали миртазапин до 36 нед. У 7 было отмечено улучшение сна, у 2 – улучшение поведения, у 1 ребенка наблюдалось улучшение коммуникативных навыков. Не отмечено провокации эпилептических приступов. Частый побочный эффект – увеличение массы тела за счет повышения аппетита [15].

Методы поведенческой терапии. Нарушения сна у детей с СА в большинстве своем соответствуют поведенческой инсомнии детского возраста, что характеризуется трудностями в укладывании, а также частыми ночными пробуждениями. Медикаментозная терапия для коррекции инсомнии не обладает значительным

положительным и долгосрочным эффектом [25]. Основой лечения является поведенческая терапия, заключающаяся в обучении и закреплении навыков сна. Первичные цели поведенческой терапии – формирование положительно связанных ассоциаций со сном, правильное выстраивание поведения родителей во время ночных пробуждений, а также режим сна.

Нефармакологические методы (методы поведенческой коррекции инсомнии) были исследованы у детей с СА и включали создание подходящей окружающей среды для сна, четкое следование графику дня, коррекцию взаимодействия между родителем и ребенком во время ночных пробуждений.

Создание благоприятной среды для сна заключалось в следующем: в детской комнате должно быть тихо, приглушенный свет либо полная темнота, отсутствуют предметы, способные возбуждать ребенка; детская комната не используется как место для занятий и тренировок.

График засыпания. Родители строго придерживались графика сна у ребенка (как засыпания, так и пробуждения). При длительном засыпании подсчитывалось, когда в среднем (в течение нескольких дней) ребенок засыпает, для определения базового времени засыпания. После установления базового времени засыпания формировали новое время засыпания, со смещением его на 30 мин к ночи, для более быстрого засыпания. После достижения быстрого засыпания (менее 20 мин) время укладывания постепенно сдвигали на более раннее (шаг 30 мин) для достижения целевого времени засыпания.

Взаимодействие ребенок–родитель во время сна. Цель – прекращение взаимодействия с ребенком в момент его ночных пробуждений. В случае, если

у родителей отмечалась низкая толерантность к крику ребенка, использовалась методика, разработанная В.Р. Kuhn, в соответствии с которой родителям дозволяется подходить к ребенку, чтобы убедиться, что с ним все хорошо, только в моменты, когда ребенок уснул самостоятельно.

Длительность поведенческой терапии составляла 8 нед. Подобный подход показал значительные улучшения независимого засыпания, улучшение качества сна по данным актиграфии и улучшение сна по оценке родителей [4].

Заключение

Большинство детей с СА страдают нарушением сна, однако соответствующие изменения сна встречаются и при других заболеваниях нейрокогнитивного развития. Нарушения сна у детей с СА возникают в результате генетической этиологии, расстройств поведения, а также других причин (эпилепсия, противосудорожная терапия, дефицит железа и др.). Расстройства сна у детей с СА в основе своих проявлений соответствуют критериям инсомнии, однако возможно сочетание с парасомниями и другими нарушениями сна (нарушение циркадного ритма, зависимые от сна движения, зависимые от сна нарушения дыхания). Необходимы дальнейшие исследования по лечению расстройств сна, с акцентом на поведенческой терапии, в связи с преобладанием инсомнических расстройств у детей с СА, со сравнением эффективности поведенческой и фармакологической терапии, а также комбинированной терапии, при сочетании лекарственных и нелекарственных подходов, с применением разных методов оценки эффективности (анкетирование, актиграфия, полисомнография).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Абатуров А.Е., Петренко Л.Л., Кривуша Е.Л. Синдром Ангельмана. Часть 2 (клиника и диагностика). Здоровье ребенка 2015;6(66):119–25.
Abaturov A.E., Petrenko L.L., Krivusha E.L. Angelman Syndrome. Part 2 (clinic and diagnostics). Zdorovye rebenka = Child Health 2015;6(66):119–25. (In Russ.)
- Кузьмич Г.В., Бобылова М.Ю., Мухин К.Ю. и др. ЭЭГ при синдроме Ангельмана. Зубчатые медленные волны и возрастные характеристики основных ЭЭГ-паттернов. Русский журнал детской неврологии 2021;16(1–2):42–57.
Kuzmich G.V., Bobylova M.Yu., Mukhin K.Yu. et al. EEG in Angelman syndrome. Notched slow waves and age-specific characteristics of the main EEG patterns. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2021;16(1–2):42–57. (In Russ.)
- Михайлова Н.В., Савинов С.В., Акчурина Я.Е. и др. Синдром Ангельмана как иллюстрация дифференцированного подхода к диагностике причин аутизма, задержки психомоторного развития и ДЦП. Нейрохирургия и неврология Казахстана 2017;1(46):60–4.
Mikhailova N.V., Savinov S.V., Akchurina Ya.E. et al. Angelman syndrome as an illustration of a differentiated approach to the diagnosis of the causes of autism, psychomotor retardation and cerebral palsy. Neyrokhirurgiya i nevrologiya Kazakhstana = Neurosurgery and Neurology of Kazakhstan 2017;1(46):60–4. (In Russ.)
- Allen K.D., Kuhn B.R., DeHaai K.A., Wallace D.P. Evaluation of a behavioral treatment package to reduce sleep problems in children with Angelman syndrome. Res Dev Disabil 2013;34(1):676–86. DOI: 10.1016/j.ridd.2012.10.001
- Braam W., Didden R., Smits M.G., Curfs L.M. Melatonin for chronic insomnia in Angelman syndrome: a randomized placebo-controlled trial. J Child Neurol 2008;23(6):649–54. DOI: 10.1177/0883073808314153
- Bruni O., Cortesi F., Giannotti F., Curatolo P. Sleep disorders in tuberous sclerosis: a polysomnographic study. Brain Dev 1995;17(1):52–6.
- Conant K.D., Thibert R.L., Thiele E.A. Epilepsy and the sleep-wake patterns found in Angelman syndrome. Epilepsia 2009;50(11):2497–500. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02109.x

8. Dagli A., Mathews J., Williams Ch. Angelman Syndrome. In: *GeneReviews*[®]. Seattle: University of Washington, 1993–2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1144/>
9. Dan B., Boyd S.G. Angelman syndrome reviewed from a neurophysiological perspective. The UBE3A-GABRB3 hypothesis. *Neuropediatrics* 2003;34(4):169–76. DOI: 10.1055/s-2003-42213
10. Den Bakker H., Sidorov M.S., Fan Z. et al. Abnormal coherence and sleep composition in children with Angelman syndrome: a retrospective EEG study. *Mol Autism* 2018;9:32. DOI: 10.1186/s13229-018-0214-8
11. Durmer J.S., Dinges D.F. Neurocognitive consequences of sleep deprivation. *Semin Neurol* 2005;25(1):117–29. DOI: 10.1055/s-2005-867080
12. Ehlen J.C., Jones K.A., Pinckney L. et al. Maternal Ube3a loss disrupts sleep homeostasis but leaves circadian rhythmicity largely intact. *J Neurosci* 2015;35(40):13587–98. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2194-15.2015
13. Gossan N.C., Zhang F., Guo B. et al. The E3 ubiquitin ligase UBE3A is an integral component of the molecular circadian clock through regulating the BMAL1 transcription factor. *Nucleic Acids Res* 2014;42(9):5765–75. DOI: 10.1093/nar/gku225
14. Hallam K.T., Olver J.S., Norman T.R. Effect of sodium valproate on nocturnal melatonin sensitivity to light in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 2005;30(7):1400–4. DOI: 10.1038/sj.npp.1300739
15. Hanzlik E., Klinger S.A., Carson R., Duis J. Mirtazapine for sleep disturbances in Angelman syndrome: a retrospective chart review of 8 pediatric cases. *J Clin Sleep Med* 2020;16(4):591–5. DOI: 10.5664/jcsm.8284
16. Harlalka G.V., Baple E.L., Cross H. et al. Mutation of HERC2 causes developmental delay with Angelman-like features. *J Med Genet* 2013;50(2):65–73. DOI: 10.1136/jmedgenet-2012-101367
17. Jan J.E., Freeman R.D. Melatonin therapy for circadian rhythm sleep disorders in children with multiple disabilities: what have we learned in the last decade? *Dev Med Child Neurol* 2004;46(11):776–82. DOI: 10.1017/s0012162204001331
18. Larson A.M., Shinnick J.E., Shaaya E.A. et al. Angelman syndrome in adulthood. *Am J Med Genet A* 2015;167A(2):331–44. DOI: 10.1002/ajmg.a.36864
19. Lipton J., Megerian J.T., Kothare S.V. et al. Melatonin deficiency and disrupted circadian rhythms in pediatric survivors of craniopharyngioma. *Neurology* 2009;73(4):323–5. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181af78a5
20. Miano S., Bruni O., Elia M. et al. Sleep breathing and periodic leg movement pattern in Angelman Syndrome: a polysomnographic study. *Clin Neurophysiol* 2005;116(11):2685–92. DOI: 10.1016/j.clinph.2005.08.005
21. Miano S., Bruni O., Leuzzi V. et al. Sleep polygraphy in Angelman syndrome. *Clin Neurophysiol* 2004;115(4):938–45. DOI: 10.1016/j.clinph.2003.11.004
22. Morioka N., Sugimoto T., Sato K. et al. The induction of Per1 expression by the combined treatment with glutamate, 5-hydroxytryptamine and dopamine initiates a ripple effect on Bmal1 and Cry1 mRNA expression via the ERK signaling pathway in cultured rat spinal astrocytes. *Neurochem Int* 2015;90:9–19. DOI: 10.1016/j.neuint.2015.06.013
23. Pelc K., Cheron G., Boyd S.G., Dan B. Are there distinctive sleep problems in Angelman syndrome? *Sleep Med* 2008;9(4):434–41. DOI: 10.1016/j.sleep.2007.07.001
24. Plante G.E. Sleep and vascular disorders. *Metabolism* 2006; 55(10 Suppl 2):S45–9. DOI: 10.1016/j.metabol.2006.07.013
25. Ramchandani P., Wiggs L., Webb V., Stores G. A systematic review of treatments for settling problems and night waking in young children. *BMJ* 2000;320(7229):209–13. DOI: 10.1136/bmj.320.7229.209
26. Ramel J., Bhattachara D., Albalwi S. et al. Effects of clobazam on sleep and daytime function in patients with epilepsy. *Sleep* 2014;40(1):A433.
27. Rupa K., Scuteri B., Roberts E. et al. Effect of clonazepam on obstructive sleep apnea coexisting with REM behavior disorder: a case report. *Sleep* 2019;42(Suppl 1):A413. DOI: 10.1093/sleep/zsz069.1024
28. Ryan C.S., Edlund W., Mandrekar J. et al. Iron deficiency and its role in sleep disruption in patients with Angelman syndrome. *J Child Neurol* 2020;35(14):963–9. DOI: 10.1177/0883073820941755
29. Schwichtenberg A.J., Malow B.A. Melatonin treatment in children with developmental disabilities. *Sleep Med Clin* 2015;10(2):181–7. DOI: 10.1016/j.jsmc.2015.02.008
30. Shi S.Q., Bichell T.J., Ihrle R.A., Johnson C.H. Ube3a imprinting impairs circadian robustness in Angelman syndrome models. *Curr Biol* 2015;25(5):537–45. DOI: 10.1016/j.cub.2014.12.047
31. Spruyt K., Braam W., Curfs L.M. Sleep in Angelman syndrome: A review of evidence. *Sleep Med Rev* 2018;37:69–84. DOI: 10.1016/j.smr.2017.01.002
32. Takaesu Y., Komada Y., Inoue Y. Melatonin profile and its relation to circadian rhythm sleep disorders in Angelman syndrome patients. *Sleep Med* 2012;13(9):1164–70. DOI: 10.1016/j.sleep.2012.06.015
33. Thase M.E. Depression, sleep, and antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl 4):55–65.
34. Trickett J., Heald M., Oliver C., Richards C. A cross-syndrome cohort comparison of sleep disturbance in children with Smith–Magenis syndrome, Angelman syndrome, autism spectrum disorder and tuberous sclerosis complex. *J Neurodev Disord* 2018;10(1):9. DOI: 10.1186/s11689-018-9226-0
35. Trickett J., Heald M., Oliver C. Sleep in children with Angelman syndrome: Parental concerns and priorities. *Res Dev Disabil* 2017;69:105–15. DOI: 10.1016/j.ridd.2017.07.017
36. Trickett J., Oliver C., Heald M. et al. Multi-method assessment of sleep in children with Angelman syndrome: a case-controlled study. *Front Psychiatry* 2019;10:874. DOI: 10.3389/fpsy.2019.00874
37. Valente K.D., Andrade J.Q., Grossmann R.M. et al. Angelman syndrome: difficulties in EEG pattern recognition and possible misinterpretations. *Epilepsia* 2003;44:1051–63.
38. Williams C.A., Angelman H., Clayton-Smith J. et al. Angelman syndrome: consensus for diagnostic criteria. Angelman Syndrome Foundation. *Am J Med Genet* 1995;56(2):237–8. DOI: 10.1002/ajmg.1320560224
39. Zhdanova I.V., Wurtman R.J., Wagstaff J. Effects of a low dose of melatonin on sleep in children with Angelman syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999;12(1):57–67. DOI: 10.1515/jpem.1999.12.1.57
40. Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *Br J Pharmacol* 2018;175(16):3190–9. DOI: 10.1111/bph.14116

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

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

Пороки развития коры головного мозга и эпилепсия. Клиническая лекция

А.С. Котов, К.В. Фирсов

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

Контакты: Алексей Сергеевич Котов alexeykotov1980@gmail.com

Пороки развития коры головного мозга часто являются причинами эпилепсии. В рамках данной клинической лекции обобщены последние изменения в классификации пороков развития коры головного мозга, представлено описание лиссэнцефалии и синдрома Миллера–Дикера, пахигиирии, полимикрогиирии, гемимегалэнцефалии, голопрозэнцефалии, шизэнцефалии, гетеротопии серого вещества. Описаны особенности эпилепсии при данных заболеваниях. Представлены данные магнитно-резонансной томографии при фокальной кортикальной дисплазии, полимикрогиирии, гетеротопии серого вещества.

Ключевые слова: эпилепсия, мальформации, головной мозг, кора головного мозга, лиссэнцефалия, пахигиирия, полимикрогиирия, гемимегалэнцефалия, голопрозэнцефалия, шизэнцефалия

Для цитирования: Котов А.С., Фирсов К.В. Пороки развития коры головного мозга и эпилепсия. Клиническая лекция. Русский журнал детской неврологии 2022;17(3):63–71. DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-3-63-71

Malformations of the cerebral cortex and epilepsy. Clinical lecture

A.S. Kotov, K.V. Firsov

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

Contacts: Alexey Sergeevich Kotov alexeykotov1980@gmail.com

Malformations of the cerebral cortex are often the causes of epilepsy. The latest changes in their classification are summarized. The description of lissencephaly and Miller–Dicker syndrome, pachygyria, polymicrogyria, hemimegalencephaly, holoprosencephaly, schizencephaly, gray matter heterotopia is given. The features of epilepsy in these diseases are described. Magnetic resonance imaging scans for focal cortical dysplasia, polymicrogyria, and gray matter heterotopia are presented.

Keywords: epilepsy, malformations, brain, cortex, lissencephaly, pachygyria, polymicrogyria, hemimegalencephaly, holoprosencephaly, schizencephaly

For citation: Kotov A.S., Firsov K.V. Malformations of the cerebral cortex and epilepsy. Clinical lecture. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2022;17(3):63–71. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-3-63-71

Введение

Пороки развития коры головного мозга (ПРКГМ) — это макроскопические или микроскопические аномалии коры головного мозга, возникающие вследствие прерывания нормальных этапов формирования кортикальной пластинки.

В большинстве случаев они генетически детерминированы, но причиной их возникновения могут быть и другие внутриутробные факторы: инфекция, гипоксия, интоксикация [25].

Около 40 % случаев фармакорезистентной эпилепсии вызваны ПРКГМ [17].

Классификация пороков развития коры головного мозга

Классификация ПРКГМ основана на 3 главных событиях формирования коры головного мозга: пролиферации нейронов и глии в желудочковой и субвентрикулярной зонах; миграции незрелых, но постмитотических нейронов в развивающуюся кору головного мозга; кортикальной организации [17, 24].

В настоящее время общепризнанной является обновленная классификация ПРКГМ, предложенная А.А. Баркович и соавт. (2012) [3]:

- группа I: пороки развития, вторичные по отношению к аномальной нейронной и глиальной пролиферации или апоптозу. Данная группа разделяется на 3 категории:
 - IA – пониженная пролиферация или ускоренный апоптоз (врожденные микроцефалии);
 - IB – повышенная пролиферация или пониженный апоптоз (мегалэнцефалии);
 - IC – аномальная пролиферация (очаговая и диффузная дисгенезия и дисплазия);
- группа II: пороки развития, обусловленные аномальной миграцией нейронов. Разделяется на 4 категории:
 - IIА – гетеротопия;
 - IIВ – лиссэнцефалия;
 - IIС – субкортикальная гетеротопия и сублобарная дисплазия;
 - IIД – бульжниковые мальформации;
- группа III: пороки развития, вторичные по отношению к аномальному постмиграционному развитию. Разделяется на 4 категории:
 - IIIА – полимикрогирия (ПМГ) с шизоэнцефалическими расщелинами или кальцификациями, предположительно вызванными инфекцией или сосудистыми причинами;
 - IIIВ – ПМГ без расщелин или кальцификатов, которые могут быть генетическими или возникнуть вследствие разрыва;
 - IIIС – фокальные кортикальные дисплазии (ФКД);
 - IIIД – постмиграционная микроцефалия.

В данной классификации одна нозология может находиться в нескольких группах (например, микроцефалия – IA и IID). ПМГ разделена на 4 группы: IIIА с шизоэнцефалическими расщелинами или кальцификатами, предположительно вызванными инфекцией или сосудистыми причинами; IIIВ – без расщелин или кальцификатов, которые могут быть генетическими или возникать вследствие разрыва; IIIС – как часть генетически определенных множественных врожденных аномалий (некоторые из них имеют атипичную гистологию); IIIД – в сочетании с врожденными нарушениями метаболизма (они также имеют атипичную гистологию).

Формулирование диагноза

Современным подходом в классификации и постановке диагноза ПРКГМ является объединение результатов гистологического, генетического и нейровизуализационного исследований, что нашло отражение в Консенсусной классификации ФКД Международной противоэпилептической лиги (ILAE) от 2022 г. [28].

Согласно этой новейшей классификации, предлагается комплексный многоуровневый генотип-фенотипический подход к диагностике ФКД на основе интеграции данных гистологического, генетического и нейровизуализационного исследований.

Уровень IA – гистопатологический диагноз. Краткое описание результатов архитектурной и/или цитоархитектурной гистопатологии с использованием гематоксилина и эозина, соответствующего иммуноокрашивания.

Уровень IB – гистопатологический подтип ILAE. Соотнесение результатов гистопатологического исследования с обновленной классификацией ФКД на основе гистопатологии (ILAE, 2022).

Уровень 2 – генетические результаты. Описываются генетические результаты, применяемая методология, источник ткани. Используются только свежемороженая ткань головного мозга и парные образцы периферической крови или ткани, закрепленные в формалине и пропитанные парафином. Если генетическое тестирование недоступно, указывается, что оно недоступно.

Уровень 3 – результаты нейровизуализации. Указывается, являются ли результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) нормальными или ненормальными. Если обнаружена очаговая аномалия (пример приведен на рис. 1), указывается, как она была обнаружена: визуальный анализ, постобработка и т.д. Описываются ее анатомическое расположение (доля, извилина, дно борозды), характеристики (изменения в морфологии извилин и борозд, кортикальный/подкорковый гиперинтенсивный сигнал T2/FLAIR, размытие границы серого/белого вещества, утолщение коры и т.д.). Включается информация о напряжении магнитного поля томографа и протоколе визуализации.

Комплексная диагностика: дается информация о том, было ли поражение МР-положительным или МР-отрицательным. Используется классификационная схема ILAE, и указываются генетические данные. Пример: МР-положительная ФКД IIb dna борозды (правая верхняя лобная извилина) с соматической моторной мутацией головного мозга.

Возможно, в будущем следующим этапом классифицирования будет введение не только морфологических, но и тонких функциональных показателей.

Объем статьи не позволяет подробно рассмотреть все виды эпилептогенных ПРКГМ, поэтому будут освещены вопросы, представляющие наибольший интерес для практикующего клинициста.

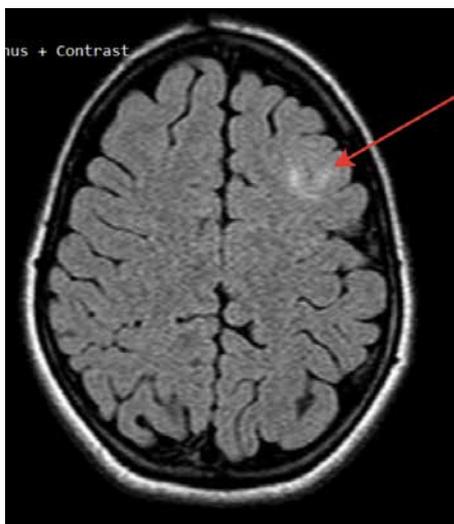


Рис. 1. Фокальная кортикальная дисплазия левой лобной доли (указана стрелкой) у пациентки с резистентной фокальной эпилепсией
Fig. 1. Focal cortical dysplasia of the left frontal lobe (arrow) in a patient with resistant focal epilepsy

Лиссэнцефалия и синдром Миллера–Дикера

Лиссэнцефалия – группа генетических аномалий развития головного мозга, возникающих в результате недостаточной миграции нейробластов из первичной нервной трубки, при которых имеется полное или частичное недоразвитие борозд и извилин коры больших полушарий, нарушение ее ультраструктуры.

В 2017 г. была предложена новейшая классификация лиссэнцефалии [13], которая пока не получила широкого распространения.

Лиссэнцефалия может быть самостоятельным заболеванием либо входить в симптомокомплекс других синдромов (Уокера–Варбурга, Миллера–Дикера, Фукуямы).

Синдром лиссэнцефалии Миллера–Дикера (СМД) – форма хромосомной аномалии с делециями генов в локусе 17p13.3, при которой отмечаются классическая лиссэнцефалия, задержка моторного и психического развития, изменение формы лица, эпилептические приступы, поражение сердца, почек, желудочно-кишечного тракта.

В участке 17p13.3 имеется ген *LIS1*, также известный под названием *PAFANIB1*, который кодирует внутриклеточную субъединицу фермента, принимающего активное участие в миграции нейробластов в коре головного мозга и мозжечке. При потере 1 аллеля *LIS1* происходит нарушение клеточной миграции и формирование лиссэнцефалии. Потеря другого гена, *YWHAЕ*, в том же районе хромосомы 17 увеличивает тяжесть лиссэнцефалии.

Дети с лиссэнцефалией имеют значительные задержки в развитии и умственную отсталость, которые

варьируют в зависимости от тяжести ПРКГМ и фармакорезистентности эпилепсии [20].

Согласно данным К.Ю. Мухина и соавт. (2008), эпилептические приступы, резистентные к терапии, имеются более чем у 90 % больных; в 75 % случаев они начинаются в I полугодии жизни [1].

Для начала заболевания характерны билатеральные миоклонические приступы, инфантильные спазмы без типичной гипсаритмии на электроэнцефалограмме (ЭЭГ). В первые месяцы жизни тонические приступы или короткие эпизоды икctalных апноэ могут происходить перед инфантильными спазмами [16].

В возрасте старше 1 года наиболее часто возникают серийные короткие генерализованные тонические спазмы. В старшем возрасте – фокальные и псевдогенерализованные приступы, миоклонические пароксизмы, атипичные абсансы, фокальные моторные (чаще тонические) и аутомоторные, вторично-генерализованные тонико-клонические приступы [1].

Диагностика основывается на данных клинической картины, МРТ, молекулярно-генетических исследований. Выявление микроделеции в локусе 17p13.3 – основной верифицирующий тест, позволяющий достоверно поставить окончательный диагноз. Правильный выбор метода генетического тестирования имеет решающее значение для диагностики СМД. Следует обратить внимание на микроделеции и микродупликации, выявляемые при хромосомном микроматричном анализе (chromosomal microarray analysis, СМА), которые могут быть пропущены при обычном хромосомном кариотипировании [37].

Пrenатальная диагностика лиссэнцефалии при помощи ультразвукового исследования (УЗИ) возможна на 14–20-й неделе гестации, когда происходит формирование нарушений в строении коры больших полушарий.

Вентрикуломегалия, многоводие и задержка внутриутробного роста являются важными пренатальными ультразвуковыми маркерами СМД [8, 32].

Пахигирия

Пахигирия – врожденный ПРКГМ, характеризующийся укрупнением основных, отсутствием вторичных и третичных извилин, укорочением и выпрямлением борозд, нарушением архитектоники церебральной коры и проявляющийся задержкой психомоторного развития и эпилепсией.

Пахигирия обусловлена нарушением во II триместре внутриутробного развития миграции примитивных предшественников нейронов (зародышевого матрикса) из-под желудочковой эпендимы на периферию полушарий, где они образуют корковое серое вещество. Причиной этого могут быть генетические мутации (гены *KIF5C*, *KIF2A*, *DYNC1H1*, *WDR62* и *TUBG1*) [30], внутриутробная гипоксия, инфекции (простой герпес,

цитомегаловирус, токсоплазмоз), воздействие токсинов (табачный дым, алкоголь, бытовые и промышленные токсины), лекарства (антикоагулянты, антибиотики, цитостатики). При пахигиирии отмечается неполное развитие извилин, а при агирии — их отсутствие. Пахигирия может быть результатом мутаций в генах *LIS1* и *XLIS* (также называемых *DCX*) [9, 21], может возникать изолированно или как компонент в структуре различных синдромов. Симптомы варьируют у разных пациентов и зависят от степени выраженности аномалии. Они могут включать умеренную или тяжелую задержку развития, умственную отсталость, судороги, пониженный мышечный тонус, отеки конечностей, трудности с кормлением, глотанием, а также небольшой размер головы (микроцефалия). В настоящее время специфическая терапия отсутствует. Лечение заключается в оказании симптоматической помощи, купировании эпилептических приступов.

Полимикрогирия

Полимикрогирия — патология структуры коры головного мозга, возникшая в период внутриутробного развития, характеризующаяся увеличенным количеством извилин, имеющих уменьшенные размеры, неглубокими бороздами, аномально толстой корой. При ПМГ на ранних стадиях развития головного мозга происходит нарушение пролиферации и миграции нейробластов, на более поздних стадиях — нарушение постмиграционного развития. Причины данных аномалий бывают как генетическими, так и негенетическими. Генетическими причинами могут быть мутации в генах *GPR56*, *WDR62*, *SCN3A*, *TUBA1A*, *TUBB2B*, *GRIN1*, *GRIN2B*. Имеется сообщение о случае двусторонней перисильвиарной ПМГ, связанной с дублированием *de novo* области хромосомы 17p13.3p13.2. По всей видимости, дупликация хромосом является наиболее вероятным объяснением ПМГ.

Негенетическими причинами могут быть инфекционные заболевания во время беременности (цитомегаловирусная инфекция), внутриматочная ишемия.

При ПМГ отмечаются следующие морфологические находки: нарушение поверхности головного мозга с дефектами мягкой мозговой оболочки, чрезмерная миграция клеток, утолщение и редупликация слоев коллагена мягкой мозговой оболочки, увеличение количества сосудов лептоменингеальной (пиа-арахноидальной) области [34].

Основными проявлениями ПМГ являются задержка умственного и физического развития, когнитивные нарушения разной степени тяжести, двигательные расстройства, слабость в конечностях, нарушения дыхания, эпилептические приступы.

Диагноз ПМГ обычно устанавливается с помощью МРТ, поскольку компьютерная томография и другие методы визуализации не имеют достаточных

возможностей для выявления небольших складок, определяющих ПМГ. Важно, чтобы использовались оптимальные методы визуализации (включая тонкие срезы) и протоколы, учитывающие возраст, для обеспечения наилучшего контраста между серым и белым веществом, с хорошим пространственным разрешением и адекватным соотношением сигнал/шум [5]. При высокоразрешающей МРТ могут быть оценены аномально уменьшенные извилины, а также могут наблюдаться пятна серо-белого перехода (специфическая особенность ПМГ) [26]. Патологические очаги визуализируются как «толстая кора головного мозга, образованная наложением друг на друга множества маленьких извилин со сросшейся поверхностью» (рис. 2).

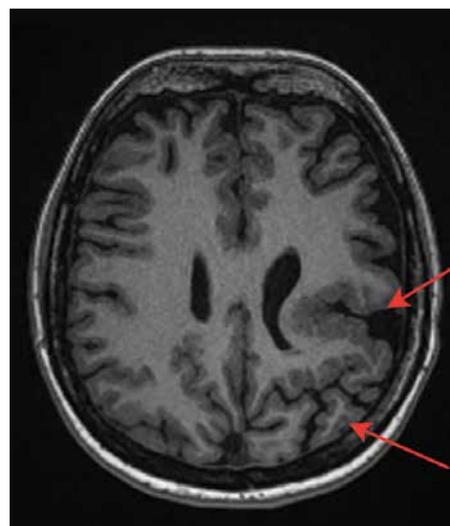


Рис. 2. Односторонняя полимикрогирия в сочетании с открытой шизэнцефалией (указаны стрелками) у пациентки с резистентной фокальной эпилепсией и когнитивными нарушениями

Fig. 2. Unilateral polymicrogyria in combination with open schizencephaly (arrows) in a patient with resistant focal epilepsy and cognitive impairments

Верифицировать ПМГ можно при гистологическом исследовании биоптата вещества головного мозга. У больного может отсутствовать от 1 до всех 6 слоев коры головного мозга.

Гемимегалэнцефалия

Гемимегалэнцефалия (ГМЭ) — редкое врожденное нарушение формирования коры головного мозга с гамартоматозным разрастанием всего или части полушария головного мозга, с ипсилатеральной тяжелой дисплазией или дисгенезией коры, гипертрофией белого вещества, расширением бокового желудочка, обусловленное унилатеральными нарушениями нейронной миграции и пролиферации, проявляющееся в раннем детстве прогрессирующими гемипарезом, гемианопсией, задержкой умственного и физического развития, фармакорезистентными эпилептическими

приступами. При ГМЭ происходит унилатеральное нарушение нейрональной миграции и пролиферации, приводящее к гамартоматозному разрастанию всего или части полушария головного мозга. Данное разрастание является результатом либо повышенной пролиферации, либо снижения апоптоза (или того и другого процессов) развивающихся нейронов. Макроскопически, помимо увеличения объема мозгового вещества, определяется аномальное развитие коры головного мозга с областями лиссэнцефалии, агирии, пахигирии и полимикрогирии в различных пропорциях, при этом другие области выглядят нормальными. Структура мозга на пораженной стороне может быть заметно ненормальной или демонстрировать лишь незначительные изменения. В любом случае, как следствие таких размеров и структурных различий, увеличенная ткань головного мозга вызывает частые приступы, сочетающиеся с когнитивными или поведенческими нарушениями.

Основными проявлениями ГМЭ являются асимметричная или увеличенная голова, центральный гемипарез, гемианопсия, задержка умственного и физического развития, эпилептические приступы [7]. Приступы обычно начинаются через несколько дней после рождения, в редких случаях — в раннем детстве. В день может быть более 50 приступов. У пациентов регистрируются фокальные и генерализованные инфантильные спазмы. Несмотря на заметно увеличенный размер головы, симптомы повышенного внутричерепного давления не наблюдаются. Любая комбинация таких симптомов, как изменение психического статуса, эпилептические приступы, увеличение или асимметрия головы, односторонний дефицит моторики, измененная пигментации кожи, должна настораживать в отношении возможности ГМЭ.

Лечение в основном направлено на борьбу с эпилепсией, которая, к сожалению, часто бывает фармакорезистентной. В рефрактерных случаях гемисферэктомия является методом выбора [6]. Если пораженная сторона удалена хирургическим путем (анатомическая гемисферэктомия) или отсоединена от других структур головного мозга (функциональная гемисферэктомия), оставшаяся часть мозга может постепенно взять на себя функции, обычно выполняемые пораженной стороной. Пациенты с двусторонними пороками развития имеют худший хирургический исход.

Голопрозэнцефалия

Голопрозэнцефалия — редкое врожденное нарушение формирования головного мозга, возникающее в результате неполного разделения двух полушарий между 18-м и 28-м днем беременности, проявляющееся аномальным развитием головного мозга, головы и лица. Впервые голопрозэнцефалия была описана в 1963 г. W. DeMyer и соавт. Были представлены 2 семейных случая алобарной формы заболевания, при которой

у пациентов с нормальным хромосомным набором имелась срединная расщелина губы и нёба. Для обозначения группы мальформаций головного мозга, при которых *prosencephalon* оставался нерасщепленным, был предложен термин «голопрозэнцефалия» [11]. Голопрозэнцефалия вызывается как генетическими, так и негенетическими причинами. Она может как быть симптомом некоторых синдромов хромосомной мутации, так и встречаться изолированно при мутациях генов *SHH*, *ZIC2*, *SIX3*, *TGIF*. Следовательно, выделяются несиндромальная форма голопрозэнцефалии (возникающая изолированно от других заболеваний) и синдромальная (при синдромах Смита–Лемли–Опица, Каллмана 2-го типа, Хартсфилда, Патау, Меккеля–Грубера).

Несиндромальная форма голопрозэнцефалии наследуется преимущественно аутосомно-доминантно, хотя описаны случаи аутосомно-рецессивного и X-сцепленного наследования. Мутации нарушают передачу информации по сигнальным путям между зародышевой эктодермой и клетками нервного гребня, определяющими миграцию эмбриональных клеток и развитие мозговых структур [15, 23]. Блокирование передачи сигналов изменяет дорзовентральную ось и ингибирует формирование двусторонней симметрии мозга. Мутации в гене *SHH*, кодирующем белок SHH, препятствуют формированию дорзовентральной оси, что приводит к нарушению экспрессии SHH в лобно-носовой эктодермальной зоне. Это влечет за собой образование множественных дефектов срединной линии лица [29, 31].

Синдромальные формы передаются как аутосомно-доминантно, так и аутосомно-рецессивно. Негенетическими причинами, точнее факторами риска, могут быть гестационный диабет, трансплацентарные инфекции, кровотечения в I триместре, невынашивание беременности в анамнезе, употребление алкоголя, курение. Небезопасными для беременных являются некоторые лекарства (инсулин, противозачаточные средства, аспирин, литий, торазин, ретиноевая кислота, статины, антиэпилептические препараты).

Клиническими проявлениями заболевания являются эпилептические приступы, когнитивные нарушения, расщепление твердого нёба и верхней губы (за исключением варианта среднего межполушарного слияния), нарушение рефлексов, патология роговицы и сетчатки, пороки внутренних органов [2]. Двигательные расстройства и задержка развития при голопрозэнцефалии коррелируют с тяжестью пороков головного мозга [18]. Часто наблюдаются эпилептические приступы и умственная отсталость.

Заболевание можно диагностировать с помощью УЗИ начиная с 12-й недели беременности. При алобарной форме головной мозг не разделяется на полушария. При семилобарной имеется борозда в задней части мозга, образующаяся при неполном или начальном разделении на полушария. При лобарной форме

нарушения разделения мозга имеются только в его глубоких структурах: мозолистом теле, таламусе и желудочках.

Генетическая диагностика считается низкоспецифичной, так как в 60 % случаев заболевания изменения кариотипа не обнаруживаются.

В настоящее время специфическая терапия отсутствует. Выполняются пластические операции на лице. При алобарной и семилобарной формах из-за тяжести общего состояния пациента нейрохирургические операции не проводятся. В большинстве случаев эпилепсия у пациентов с голопроэнцефалией является фармакорезистентной.

Шизэнцефалия

Шизэнцефалия – редкое врожденное нарушение миграции нейронов, характеризующееся аномальными расщелинами, высланными гетеротопическим серым веществом, заполненными спинномозговой жидкостью, которые соединяют пиальную поверхность полушария головного мозга с эпендимальной поверхностью бокового желудочка. Проявляется задержкой развития, эпилепсией, двигательным дефицитом.

При шизэнцефалии во II триместре внутриутробного развития происходит нарушение миграции примитивных предшественников нейронов (зародышевого матрикса) из-под желудочковой эпендимы на периферию полушарий, где они образуют корковое серое вещество. Причинами этого могут быть генетические мутации (в генах *EMX2*, *SIX3*, *COL4A1*), внутриутробная гипоксия, инфекции (простой герпес, цитомегаловирус, токсоплазмоз), воздействие токсинов (табачный дым, алкоголь, бытовые и промышленные токсины), лекарства (антикоагулянты, антибиотики, цитостатики).

У пациентов могут выявляться следующие симптомы: микроцефалия различной степени, задержка психического и физического развития, когнитивные нарушения, кортикоспинальные дисфункции, гемипарез или тетрапарез, гипотония, судороги, гидроцефалия, очаговая неврологическая симптоматика.

Клиническая картина зависит от состояния расщелины, односторонности или двусторонности поражения. При сомкнутой расщелине наблюдается более мягкое течение, заболевание может протекать бессимптомно или диагностироваться только у взрослых пациентов. Характеризуется эпилептическими приступами и умеренным моторным дефицитом.

При разомкнутой расщелине наблюдается тяжелое течение, проявляющееся эпилепсией (часто рефрактерной), умственной отсталостью, параличом различной степени, гемипарезом при односторонней и тетрапарезом при двусторонней шизэнцефалии [19]. Односторонняя шизэнцефалия может сопровождаться контралатеральным гемипарезом и асимметричным

мышечным тонусом, двусторонняя шизэнцефалия – задержкой развития, тетрапарезом и серьезными психическими расстройствами [12].

В клинике могут встречаться фокальные приступы с сохранением и с нарушением сознания, билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным началом. У новорожденных и детей 1-го года жизни наблюдаются единичные тонические или миоклонические приступы.

Диагноз может быть заподозрен внутриутробно, если расщелины просматриваются в полушариях головного мозга с помощью двумерного УЗИ. По данным МРТ определяется одностороннее или двустороннее расщепление мозга. Визуализация показывает заполненную жидкостью линейную расщелину, высланную гетеротрофным серым веществом, которая простирается от пиальной мембраны коры головного мозга до эпендимальной поверхности желудочка.

Генетическое тестирование в ряде случаев выявляет мутации в генах, связанных с предрасположенностью к заболеванию.

Гетеротопия серого вещества

Гетеротопия серого вещества – врожденное нарушение миграции нейронов из перивентрикулярного телэнцефального зародышевого матрикса вдоль глиальных волокон в кору мозга, характеризующееся аномальным расположением серого вещества в различных отделах головного мозга и чаще всего проявляющееся задержкой психомоторного развития и эпилепсией. Нарушение миграции приводит к появлению «нормальных нейронов в аномальных местах», что может быть вызвано генетическими аномалиями, инфекцией, травмой. Нейробласты размножаются в зародышевом матриксе между 7-й и 8-й неделями беременности. Миграция происходит с 8-й до 26-й недели беременности и максимальна между 8-й и 16-й неделями. Миграция нейронов осуществляется по криволинейному пути, чтобы сохранить топологическое соответствие между внешней зоной желудочков и поверхностью коры [10].

Большинство случаев гетеротопии являются спорадическими, некоторые – рецессивными, сцепленными с X-хромосомой (*Xq28*). Субэпендимальные узелковые гетеротопии связаны с мутацией гена *FLN1* (*Xq28*). Подкорковые гетеротопии вызываются мутациями гена *DCX*, ассоциированного с микротрубочками. Белок *DCX* направляет миграцию нейронов, регулируя организацию и стабильность микротрубочек, необходимых для движения нейронов. Подкорковые гетеротопии наблюдаются только у женщин, так как ген находится на X-хромосоме. У женщин нейроны с мутантным геном *DCX* не могут мигрировать в кору и образуют нижележащую гетеротопическую полосу, в то время как нейроны, экспрессируемые нормальным геном со здоровой X-хромосомы, успешно

мигрируют в кортикальную пластинку. У мужчин с мутациями *DCX* развивается классическая лиссэнцефалия, либо такие больные умирают внутриутробно.

Очаги гетеротопии чаще бывают двусторонними, чем односторонними [36].

Помимо эктопических нейронов, соседние области коры также участвуют в эпилептогенезе [35]. При перивентрикулярной узловой гетеротопии патологическое влияние оказывают области коры, расположенные над гетеротопическим серым веществом [10].

Клинические проявления варьируют от бессимптомного течения до серьезных нарушений (эпилептические приступы, умственная отсталость). Мужчины имеют более тяжелые проявления, чем женщины с аналогичными поражениями. Когнитивные и двигательные нарушения более выражены у лиц с двусторонней или обширной гетеротопией, другими аномалиями головного мозга. Эпилептические приступы наблюдаются в 80–90 % случаев. Пациенты чаще всего страдают фокальными приступами с дебютом во 2-м десятилетии жизни. Могут возникать такие нейропсихиатрические симптомы, как беспокойство, неустойчивое настроение, бредовое мышление и слуховые галлюцинации [27].

Субэпендимальные (перивентрикулярные) гетеротопии встречаются наиболее часто [36]. Узлы могут быть одиночными или множественными, располагаться на одной или обеих сторонах мозга, в виде ограниченного узла или большой волнистой массы.

Женщины с субэпендимальной гетеротопией, как правило, страдают фокальной эпилепсией с дебютом во 2-м десятилетии жизни. У мужчин с X-сцепленной формой часты сопутствующие аномалии центральной нервной системы и внутренних органов, нарушение развития. Мужчины с аутосомной разновидностью имеют клинические проявления, сходные с симптомами у женщин [4].

Подкорковые гетеротопии образуются в виде отдельных узлов в белом веществе. Наблюдается уменьшение корковой массы, кора может быть необычно тонкой или не иметь глубоких борозд. Как у мужчин, так и у женщин с подкорковой гетеротопией развиваются врожденный стойкий неврологический дефицит и фокальная эпилепсия с дебютом в возрасте от 6 до 10 лет. Чем обширнее подкорковая гетеротопия, тем более выражен неврологический дефицит. При двусторонней гетеротопии наблюдается задержка психического развития [4].

Полосовые гетеротопии, как и фокальные подкорковые гетеротопии, формируются в белом веществе под корой. Серое вещество располагается не в виде отдельных узлов, а в виде полос серого вещества между боковым желудочком и корой головного мозга, отделенных от них слоями нормального белого вещества. Тяжесть эпилепсии и задержки развития напрямую коррелирует со степенью остановки миграции

нейронов. Чем тоньше кора головного мозга и толще внутренняя полоса серого вещества, тем тяжелее приступы.

Полосовая гетеротопия наблюдается исключительно у женщин; больные мужского пола с мутацией гена *XLIS* или *DCX* умирают в утробе матери или имеют более тяжелую аномалию головного мозга. Симптомы у женщин варьируют от нормы до тяжелой задержки развития [4]. Примерно у 2/3 пациентов имеется фармакорезистентная эпилепсия. МРТ является методом выбора при оценке гетеротопического серого вещества из-за ее высокого контрастного разрешения [14] (рис. 3).

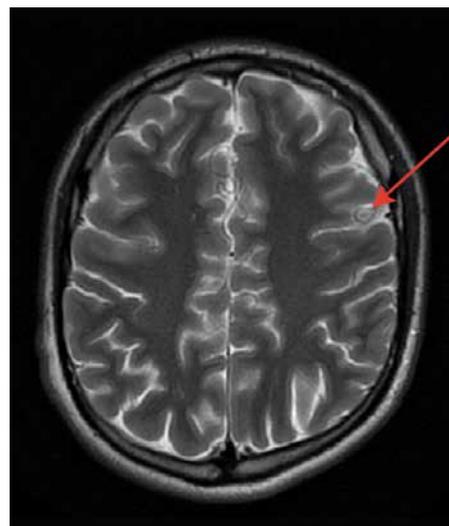


Рис. 3. Субкортикальная гетеротопия серого вещества (указана стрелкой) в левой лобной области

Fig. 3. Subcortical heterotopy of gray matter (arrow) in the left frontal region

МР-спектроскопия демонстрирует снижение отношения N-ацетиласпартат (NAA)/креатин в измененном сером веществе по сравнению с нормальными контрольными субъектами. NAA является нейрональным маркером. Снижение уровня NAA указывает на нейрональную дисфункцию, которая может быть обратимой. Креатин является маркером энергетического метаболизма.

Важно отметить, что сравнение спектрографического следа с «нормально выглядящей контралатеральной стороной» не обязательно корректно в качестве контроля, поскольку метаболические нарушения у пациентов с ПРКГМ могут быть широко распространены.

Функциональная МРТ может продемонстрировать активацию в гетеротопических узелках, и их локализация может соответствовать эпилептогенным разрядам на ЭЭГ. Проводимое одновременно с функциональной МРТ электроэнцефалографическое исследование

неинвазивно выявляет метаболические реакции в гетеротопии, несмотря на то что спайки генерируются в неокортексе [22].

Генетическое тестирование в ряде случаев выявляет мутации в генах, связанных с предрасположенностью к заболеванию.

В настоящее время специфическая терапия отсутствует. Лечение детей сводится к оказанию симптоматической помощи, купированию эпилептических приступов.

Прогноз зависит от степени морфологических нарушений и тяжести сопутствующих заболеваний. Болезнь не имеет тенденции к прогрессированию. У большинства пациентов развивается фармакорезистентная эпилепсия с неконтролируемыми приступами [33].

Заключение

Классификация ПРКГМ при эпилепсии продвинулась от простых корреляций между клиническими данными и результатами гистологического исследования к изучению молекулярно-генетических причин аномалий формирования коры и развития эпилептических приступов.

В настоящее время наблюдается усложнение классификации ПРКГМ, однако ее громоздкость обусловлена необходимостью постановки точного диагноза и формулирования индивидуального и семейного прогноза заболевания. По мере накопления информации о клинических, эмбриологических, генетических и молекулярно-биологических аспектах этих нарушений потребуются дальнейшие обновления классификации, а возможно, и ее полное видоизменение.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mukhin K.Yu., Bezrukova I.S., Tyagun N.S. et al. Синдром Миллера–Дикера. Русский журнал детской неврологии 2008;3(3):61–6. Mukhin K.Yu., Bezrukova I.S., Tyagun N.S. et al. Miller–Dicker syndrome. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2008;3(3):61–6. (In Russ.)
- Серёжкина А.В., Миненкова Т.А., Разинькова Н.С. и др. Клинический случай семилобарной голопрозэнцефалии у ребенка. Международный студенческий научный вестник 2020;(2):49. Serezhkina A.V., Minenkova T.A., Razinkova N.S. et al. Clinical case of semilobar holoprosencephaly in a child. Mezhdunarodnyy studencheskiy nauchnyy vestnik = International Student Scientific Bulletin 2020;(2):49. (In Russ.)
- Barkovich A.J., Guerrini R., Kuzniecky R.I. et al. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. Brain 2012;135(Pt 5):1348–69. DOI: 10.1093/brain/aws019
- Barkovich A.J., Kuzniecky R.I. Gray matter heterotopia. Neurology 2000;55(11):1603–8. DOI: 10.1212/wnl.55.11.1603
- Barkovich A.J. MRI analysis of sulcation morphology in polymicrogyria. Epilepsia 2010;51(Suppl 1):17–22. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02436.x
- Chand P., Manghani P., Abbas Q. Hemimegalencephaly: seizure outcome in an infant after hemispherectomy. J Pediatr Neurosci 2018;13(1):106–8. DOI: 10.4103/JPN.JPN_56_17
- Chand P., Raghav M.F., Salat M.S., Arain F.M. Hemimegalencephaly with intractable epilepsy: A case report. J Pak Med Assoc 2017;67(9):1444–6.
- Chen C.P., Liu Y.P., Lin S.P. et al. Ventriculomegaly, intrauterine growth restriction, and congenital heart defects as salient prenatal sonographic findings of Miller–Dieker lissencephaly syndrome associated with monosomy 17p (17p13.2–>pter) in a fetus. Taiwan J Obstet Gynecol 2010;49(1):81–6. DOI: 10.1016/S1028-4559(10)60015-0
- De Vita D., Mei D., Rutigliano D. et al. Familial dominant epilepsy and mild pachygyria associated with a constitutional LIS1 mutation. Am J Med Genet A 2018;176(12):2808–12. DOI: 10.1002/ajmg.a.40503
- Deleo F., Hong S.J., Fadaie F. et al. Whole-brain multimodal MRI phenotyping of periventricular nodular heterotopia. Neurology 2020;95(17):e2418–26. DOI: 10.1212/WNL.0000000000010648
- DeMyer W., Zeman W., Palmer C.D. Familial alobar holoprosencephaly (arhinencephaly) with median cleft lip and palate. Report of patient with 46 chromosomes. Neurology 1963;13:913–8. DOI: 10.1212/wnl.13.11.913
- Denis D., Chateil J.F., Brun M., et al. Schizencephaly: clinical and imaging features in 30 infantile cases. Brain Dev 2000;22(8):475–83. DOI: 10.1016/s0387-7604(00)00173-x
- Di Donato N., Chiari S., Mirzaa G.M. et al. Lissencephaly: Expanded imaging and clinical classification. Am J Med Genet A 2017;173(6):1473–88. DOI: 10.1002/ajmg.a.38245
- Donkol R.H., Moghazy K.M., Abolenin A. Assessment of gray matter heterotopia by magnetic resonance imaging. World J Radiol 2012;4(3):90–6. DOI: 10.4329/wjr.v4.i3.90
- Dubourg C., Kim A., Watrin E. et al. Recent advances in understanding inheritance of holoprosencephaly. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2018;178(2):258–69. DOI: 10.1002/ajmg.c.31619
- Gobbi G., Genton P., Pini A. et al. Epilepsies and chromosomal disorders. In: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 3rd edn. Eds.: J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet et al. London: John Libbey, 2002. Pp. 431–455.
- Guerrini R., Sicca F., Parmeggiani L. Epilepsy and malformations of the cerebral cortex. Epileptic Disord 2003;5(Suppl 2):S9–26.
- Hahn J.S., Plawner L.L. Evaluation and management of children with holoprosencephaly. Pediatr Neurol 2004;31(2):79–88. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2004.03.006
- Halabuda A., Klasa L., Kwiatkowski S. et al. Schizencephaly-diagnostics and clinical dilemmas. Childs Nerv Syst 2015;31(4):551–6. DOI: 10.1007/s00381-015-2638-1
- Kattoua M.L., Das J.M. Lissencephaly 2021 Jul 9. In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2021.
- Kim Y.O., Nam T.S., Park C. et al. Familial pachygyria in both genders related to a DCX mutation. Brain Dev 2016;38(6):585–9. DOI: 10.1016/j.braindev.2015.12.005
- Kobayashi E., Bagshaw A.P., Grova C. et al. Grey matter heterotopia: what EEG-fMRI can tell us about epileptogenicity of neuronal migration disorders. Brain 2006;129(Pt 2):366–74. DOI: 10.1093/brain/awh710
- Kruszka P., Martinez A.F., Muenke M. Molecular testing in holoprosencephaly. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2018;178(2):187–93. DOI: 10.1002/ajmg.c.31617

24. Kuzniecky R.I. Malformations of cortical development and epilepsy, part 1: diagnosis and classification scheme. *Rev Neurol Dis* 2006;3(4):151–62.
25. Leventer R.J., Guerrini R., Dobyns W.B. Malformations of cortical development and epilepsy. *Dialogues Clin Neurosci* 2008;10(1):47–62. DOI: 10.31887/DCNS.2008.10.1/tjleventer
26. Leventer R.J., Phelan E.M., Coleman L.T. et al. Clinical and imaging features of cortical malformations in childhood. *Neurology* 1999;53(4):715–22. DOI: 10.1212/wnl.53.4.715
27. Lippi G. Neuropsychiatric symptoms and diagnosis of grey matter heterotopia: A case-based reflection. *S Afr J Psychiatr* 2017;23:923. DOI: 10.4102/sajpsychiatry.v23i0.923
28. Najm I., Lal D., Alonso Vanegas M. et al. The ILAE consensus classification of focal cortical dysplasia: An update proposed by an ad hoc task force of the ILAE diagnostic methods commission. *Epilepsia* 2022. DOI: 10.1111/epi.17301.
29. Petryk A., Graf D., Marcucio R. Holoprosencephaly: signaling interactions between the brain and the face, the environment and the genes, and the phenotypic variability in animal models and humans. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol* 2015;4(1):17–32. DOI: 10.1002/wdev.161
30. Poirier K., Lebrun N., Broix L. et al. Mutations in TUBG1, DYNC1H1, KIF5C and KIF2A cause malformations of cortical development and microcephaly. *Nat Genet* 2013;45(6):639–47. DOI: 10.1038/ng.2613
31. Roessler E., Hu P., Muenke M. Holoprosencephaly in the genomics era. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2018;178(2):165–74. DOI: 10.1002/ajmg.c.31615
32. Shi X., Huang W., Lu J. et al. Prenatal diagnosis of Miller–Dieker syndrome by chromosomal microarray. *Ann Hum Genet* 2021;85(2):92–6. DOI: 10.1111/ahg.12407
33. Stafford Johnson D.B., Brennan P., Dwyer A.J., Toland J. Grey matter heterotopia: an unusual association of intractable epilepsy. *Ir J Med Sci* 1997;166(3):135–8. DOI: 10.1007/BF02943590
34. Stutterd C.A., Francis D., McGillivray G. et al. Polymicrogyria associated with 17p13.3p13.2 duplication: Case report and review of the literature. *Eur J Med Genet* 2020;63(4):103774. DOI: 10.1016/j.ejmg.2019.103774
35. Watrin F., Manent J.B., Cardoso C., Represa A. Causes and consequences of gray matter heterotopia. *CNS Neurosci Ther* 2015;21(2):112–22. DOI: 10.1111/cns.12322
36. Zając-Mnich M., Kostkiewicz A., Guz W. et al. Clinical and morphological aspects of gray matter heterotopia type developmental malformations. *Pol J Radiol* 2014;79:502–7. DOI: 10.12659/PJR.890549
37. Zhang H., Yang X., Tang X. et al. Prenatal diagnosis of a fetus with Miller–Dieker syndrome. *Zhonghua Yi Xue Yi ChuanXue Za Zhi* 2020;37(11):1280–2. DOI: 10.3760/cma.j.cn511374-20190902-00443

ORCID авторов / ORCID of authors

А.С. Котов / A.S. Kotov: <https://orcid.org/0000-0001-6260-6989>
 К.В. Фирсов / K.V. Firsov: <https://orcid.org/0000-0002-3291-7994>

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

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

Статья поступила: 07.07.2022. **Принята к публикации:** 25.09.2022.
Article submitted: 07.07.2022. **Accepted for publication:** 25.09.2022.

Цитруллинемия у новорожденного: клинический случай

Г.С. Голосная¹, Т.Н. Белоусова², М.Ю. Новиков², Н.Ю. Князева², Д.Ю. Подкопаев², Е.Г. Трифонова², А.И. Макулова³, Я.Я. Гинен⁴, З.А. Кожеурова², Д.А. Холичев², Д.А. Политов², П.В. Баранова⁵, Н.А. Ермоленко⁶, О.Н. Красноруцкая⁶, Е.Я. Каледина⁶, Г.П. Тукабаев³, А.В. Огурцов¹, К.А. Селезнев²

¹Клиника акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева Университетской клинической больницы № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119881 Москва, ул. Еланского, 2;

²ГБУЗ МО «Видновский перинатальный центр»; Россия, 142703 Видное, ул. Заводская, 17;

³ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ»; Россия, 123317 Москва, Шмидтовский проезд, 25;

⁴ГБУЗ МО «Видновская районная клиническая больница»; Россия, 142700 Видное, ул. Заводская, 15;

⁵ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115522, Москва, ул. Москворечье, 1;

⁶ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»; Россия, 394036 Воронеж, ул. Студенческая, 10

Контакты: Галина Станиславовна Голосная ggolosnaya@yandex.ru.

Особое место в случаях внезапного ухудшения состояния новорожденного занимают наследственные болезни обмена веществ. Для ряда этих болезней разработаны методы терапии, и точная верификация диагноза крайне важна для выбора определенной тактики лечения. В условиях быстрого прогрессирования симптоматики это не всегда удается. Представляем клинический случай цитруллинемии, диагностированной в условиях Видновского перинатального центра.

Ключевые слова: новорожденный, наследственные болезни обмена веществ, цитруллинемия

Для цитирования: Голосная Г.С., Белоусова Т.Н., Новиков М.Ю. и др. Цитруллинемия у новорожденного: клинический случай. Русский журнал детской неврологии 2022;17(3):72–8. DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-3-72-78

Citrullinemia in a newborn: a case report

G.S. Golosnaya¹, T.N. Belousova², M.Yu. Novikov², N.Yu. Knyazeva², D.Yu. Podkopaev², E.G. Trifonova², A.I. Makulova³, Ya.Ya. Ginen⁴, Z.A. Kozheurova², D.A. Kholichev², D.A. Politov², P.V. Baranova⁵, N.A. Ermolenko⁶, O.N. Krasnorutskaya⁶, E.Ya. Kaledina⁶, G.P. Tukabaev³, A.V. Ogurtsov¹, K.A. Seleznev²

¹V.F. Snegirev Clinic of Obstetrics and Gynecology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Elanskogo St., Moscow 119881, Russia;

²Vidnoye Perinatal Center; 17 Zavodskaya St., Vidnoye 142703, Russia;

³G.N. Speranskiy Children's City Clinical Hospital No. 9, Moscow Healthcare Department; 25 Shmidtovskiy Proezd, Moscow 123317, Russia;

⁴Vidnoye Regional Clinical Hospital; 15 Zavodskaya St., Vidnoye 142700, Russia;

⁵N.P. Bochkov Research Center for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia;

⁶N.N. Burdenko Voronezh State Medical University; 10 Studencheskaya St., Voronezh 394036, Russia

Contacts: Galina Stanislavovna Golosnaya ggolosnaya@yandex.ru

Inherited metabolic disorders have a specific place among cases of sudden deterioration of the newborn's condition. Therapies have been developed for some of these disorders. Accurate verification of the diagnosis is extremely important for choosing an optimal treatment strategy. However, treatment is not always successful due to the rapid progression of symptoms. We report a case of citrullinemia diagnosed in a newborn in Vidnoye Perinatal Center.

Keywords: newborn, inherited metabolic disorders, citrullinemia

For citation: Golosnaya G.S., Belousova T.N., Novikov M.Yu. et al. Citrullinemia in a newborn: a case report. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology* 2022;17(3):72–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-3-72-78

Особое место в случаях внезапного ухудшения состояния новорожденного занимают наследственные болезни обмена веществ. Для ряда этих болезней разработаны методы терапии, и точная верификация диагноза крайне важна для выбора определенной тактики лечения. Цитруллинемия относится к наследственным болезням обмена веществ, связанным с нарушением цикла мочевины.

Патогенез. Цитруллинемия I типа (CTLN1) обусловлена дефицитом фермента аргининсукцинатсинтетазы (ASS). Первые случаи болезни описаны в 1962 г., позднее был установлен первичный биохимический дефект. CTLN1 обусловлена мутациями в гене *ASS1*, который кодирует ASS. ASS – один из 6 ферментов, которые играют важную роль в удалении азота из организма. Недостаток этого фермента приводит к чрезмерному накоплению азота в виде аммония (гипераммониемия) в крови и всех жидкостях организма. Фермент ASS связывает цитруллин с аспаратом, превращая его в аргининсукцинат. При блокировании этой реакции концентрация цитрулина повышается в сотни раз, как и уровень аммония. Активность ASS в синтезе аргинина в основном проявляется на внешней митохондриальной мембране перипортальных клеток печени как часть цикла мочевины, при этом некоторая активность отмечена также в кортикальных клетках почек. В интранатальном и младенческом периоде аргинин вырабатывается за счет активности ASS в клетках кишечника. Экспрессия ASS в кишечнике прекращается в 2–3 года.

CTLN1 – редкое ауtosомно-рецессивное генетическое заболевание, которое включает 4 формы, различающиеся по тяжести течения: острую (классическую) у новорожденных; более мягкую позднюю; форму, которая начинается во время или после беременности, и бессимптомную форму. Частота CTLN1 оценивается как 1 случай на 57 тыс. живых новорожденных. Классическая форма цитруллинемии встречается у всех этнических групп по всему миру [2, 10–13, 15].

Классическая форма, характеризующаяся отсутствием активности фермента ASS, проявляется симптомами вскоре после рождения (неонатальный период). Симптомы CTLN1 вызваны накоплением аммония в крови и спинномозговой жидкости. Классическая форма CTLN1 проявляется в течение 24–72 ч после рождения, обычно после кормления белковой пищей, и первоначально характеризуется отказом от еды, вялостью, отсутствием аппетита, рвотой и раздражитель-

ностью. У детей могут развиваться судороги, снижение мышечного тонуса (гипотония), расстройство дыхания, отек головного мозга и печеночная недостаточность [2, 8, 14]. При отсутствии лечения CTLN1 может прогрессировать до комы из-за высокого уровня аммиака в ликворе (гипераммониемическая кома). Неврологические нарушения, включая задержку развития, умственную отсталость и детский церебральный паралич, могут возникать и протекать более тяжело у младенцев, которые находились в гипераммониемической коме более 3 дней. Повышенное внутричерепное давление может привести к повышению мышечного тонуса, спастичности, аномальным рефлекторным движениям стопы (клонус стоп) и судорогам. При отсутствии лечения заболевание приводит к опасным для жизни осложнениям [7].

Более легкая форма расстройства, которая характеризуется недостаточностью фермента ASS, клинически реализуется позднее – в младенческом или детском возрасте. Симптомы могут включать снижение темпов роста и набора массы тела (постнатальная гипотрофия), нарушения координации произвольных движений (атаксия), прогрессирующую вялость и рвоту. У младенцев с легкой формой заболевания могут чередоваться периоды хорошего самочувствия и гипераммониемии. У младенцев и детей с этой формой CTLN1 также может развиваться гипераммониемическая кома и другие опасные для жизни состояния [5, 11, 16].

Диагностика. Диагноз CTLN1 устанавливается при повышенных концентрациях аммония в плазме (>150 мкмоль/л; может варьировать до ≥2000–3000 мкмоль/л) и цитрулина в плазме (обычно ≥1000 мкмоль/л) и/или путем идентификации биаллельных патогенных вариантов в гене *ASS1* при молекулярно-генетическом тестировании. Высокая концентрация аммония и цитрулина в крови убедительно свидетельствует о диагнозе CTLN1. Для подтверждения диагноза доступно молекулярно-генетическое тестирование на наличие патогенных вариантов в гене *ASS1*.

CTLN1 также может быть диагностирована в программах скрининга новорожденных. Уровень цитрулина можно измерить на пятне крови новорожденного с помощью тандемной масс-спектропии. Раннее выявление важно, поскольку своевременная идентификация и лечение могут предотвратить гипераммониемию, которая вызывает повреждение головного мозга.

Тестирование на носительство и пренатальная диагностика доступны, если у пробанда выявлены патогенные варианты в гене *ASS1* и проведен сегрега-

ционный анализ у его родителей. Братья и сестры ребенка с установленным заболеванием должны быть обследованы сразу после рождения, а дети с повышенным содержанием аммиака или цитруллина должны получать диету с низким содержанием белка.

Лечение. Острое лечение гипераммониемии включает быстрое снижение концентрации аммиака в плазме с помощью препаратов, связывающих аммоний (бензоат натрия, фенилацетат натрия), и гемодиализа (при неэффективности фармакотерапии), восстановление катаболизма путем внутривенной инфузии глюкозы и интралипидов или энтерального безбелкового питания при его хорошей переносимости, а также контроль внутричерепного давления [6]. Методы лечения, часто рекомендуемые для младенцев и детей с цитруллинемией, включают диету с низким содержанием белка и/или специальные медицинские продукты и смеси. Специальный план питания должен соблюдаться на протяжении всей жизни ребенка [3].

Операция по пересадке печени является дополнительным методом лечения для пациентов с цитруллинемией. Пересадка печени является серьезной хирургической процедурой и сопряжена с определенными рисками. Пациенты, перенесшие трансплантацию печени, должны на протяжении всей жизни продолжать прием препаратов, препятствующих отторжению донорской печени. Однако сообщалось, что успешная трансплантация печени в некоторых случаях улучшает качество жизни пациентов и ее продолжительность. Трансплантация печени не устраняет неврологические проблемы, если они уже возникли [1, 17].

В отечественной литературе случаи цитруллинемии у новорожденных не описаны. Представляем наблюдаемый нами клинический случай цитруллинемии, диагностированной в условиях Видновского перинатального центра.

Клинический случай

Пациентка Д. — доношенная девочка, рожденная от 2-й беременности, 2-х срочных оперативных родов, родилась с массой тела 3260 г и длиной тела 50 см, окружностью головы 35 см и окружностью груди 33 см. Оценка по шкале Апгар — 8–9 баллов. У матери девочки диагностированы бесплодие, синдром поликистозных яичников; 1-я беременность (2018 г.) закончилась экстренным кесаревым сечением в срок в связи с дистоцией шейки матки; настоящая беременность (2021 г.) наступила после периода бесплодия в течение 1 года на фоне приема дюфастона. С учетом удовлетворительного состояния при рождении ребенок был переведен в палату «Мать и дитя», в 1-е сутки осмотрен детским неврологом, с заключением: новорожденный, период ранней адаптации. Выполнена нейросонография (НСГ) — структурной патологии не выявлено. В 1-е сутки жизни состояние удовлетворительное; началось грудное вскармливание,

сделана прививка против гепатита В. Кардиоскрининг на врожденные пороки сердца отрицательный. На 3-и сутки жизни отмечена отрицательная динамика состояния за счет дыхательных и неврологических нарушений (в виде синдрома угнетения центральной нервной системы (ЦНС)). При осмотре: кожные покровы чистые, отмечается умеренное втяжение межреберных промежутков. Уровень транскутанного билирубина — 140 мкмоль/л. С учетом отрицательной динамики ребенок переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) с подозрением на внутриутробную пневмонию. Состояние при поступлении тяжелое, обусловлено нарастанием синдрома угнетения и дыхательной недостаточности.

Динамика состояния пациентки в ОРИТН: девочка поступила в возрасте 55 ч 4 мин жизни. При осмотре — проявления синдрома угнетения ЦНС, выраженное тахипноэ до 80–90 в минуту, ослабление дыхания над всей поверхностью легких, кожные покровы с серым оттенком. Исследование кислотно-щелочного состояния: выраженный дыхательный алкалоз и лактатемия. С учетом выраженного тахипноэ и данных исследования кислотно-щелочного состояния ребенок был интубирован и переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). По данным рентгенологического исследования отмечены усиление легочного рисунка в прикорневых отделах легких, повышенное наполнение газом петель кишечника. Рентгенологическая картина не соответствовала тяжести клинических проявлений дыхательной недостаточности. Началась антибактериальная терапия. По данным общего и биохимических анализов крови в конце 1-х суток жизни не выявлено явных маркеров воспалительного процесса. По данным эхокардиографии на 2-е сутки жизни признаки врожденного порока сердца отсутствовали. По данным ультразвукового исследования внутренних органов отмечались признаки ишемии паренхиматозных органов. По данным НСГ — признаки отека головного мозга. Зарегистрированы генерализованные тонико-клонические судороги. Осуществлялся мониторинг амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии. Проведена люмбальная пункция: данных, указывающих на нейроинфекцию и кровоизлияние, не получено.

В динамике отмечено ухудшение состояния за счет гемодинамических нарушений, острой почечной недостаточности, развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (легочное кровотечение), лактатемии (до 14 ммоль/л), неврологических нарушений (синдром угнетения, судорожный синдром). Судороги купированы сибазоном. Состояние оставалось очень тяжелым, сохранялись олигурия, дыхательная недостаточность (отсутствие самостоятельных вдохов и после отмены седативной терапии), синдром угнетения. В динамике уменьшение лактатемии до 6 ммоль/л.

По данным амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии до 5-х суток жизни регистрировался

постоянный низковольтажный паттерн, с 5-х суток жизни — появление паттерна «вспышка—подавление». Клинически судороги не отмечались. Ребенок осмотрен неврологом, диагноз: неонатальная кома. По данным НСГ отсутствовали признаки кровоизлияния, сохранялись выраженные ишемические изменения со снижением кровотока (рис. 1). На фоне проведения ИВЛ с минимальными параметрами со стабильной гемодинамикой сохранялся выраженный синдром угнетения (с учетом отмены седативных препаратов с 4-х суток жизни), самостоятельное дыхание отсутствовало. В ОРИТН проводилась симптоматическая посиндромная терапия, включая неоднократные трансфузии эритроцитарной массы и свежезамороженной плазмы.

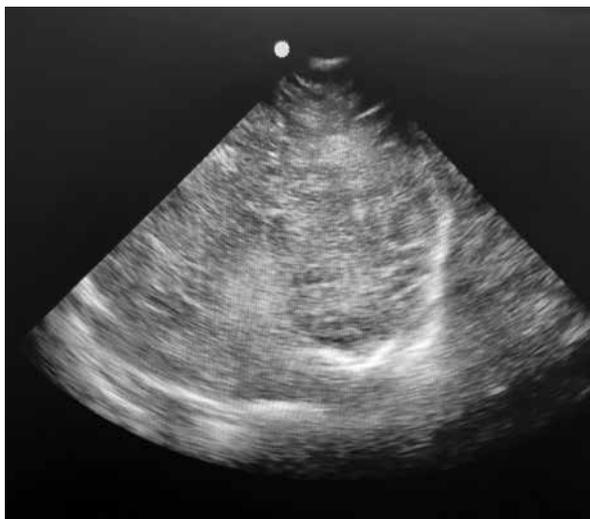


Рис. 1. Нейросонография, коронарная плоскость сканирования на уровне тел боковых желудочков. Рисунок извилин и борозд не визуализируется. Отмечается повышение эхогенности перивентрикулярных и субкортикальных структур. Боковые желудочки щелевидные. Эхо-признаки ишемических изменений и отека головного мозга
Fig. 1. Neurosonography; coronal view at the level of lateral ventricles. No pattern of cortical gyri and sulci can be visualized. Increased echogenicity of periventricular and subcortical structures. Lateral ventricles are narrowed. Echo-signs of ischemic changes and cerebral edema

На 6-е сутки жизни повторно выполнена люмбальная пункция — маркеров воспаления не выявлено. В этот же день было рекомендовано проведение гемодиализа, учитывая высокий уровень аммиака крови, превышающий предельные значения аппарата — свыше 357 мкмоль/л. После консультации с руководителем диализного центра рекомендован перевод пациентки в центр гемодиализа. На 6-е сутки жизни установлен перитонеальный катетер и началась процедура перитонеального диализа. Отмечалось прогрессирование отека мозга и мягких тканей головы — нарастание окружности головы с 35 см при рождении до 40 см на 9-е сутки жизни, выраженное расхождение костей черепа. По данным НСГ выражен отек вещества головного мозга, рисунок борозд и извилин не визуализируется (рис. 2).

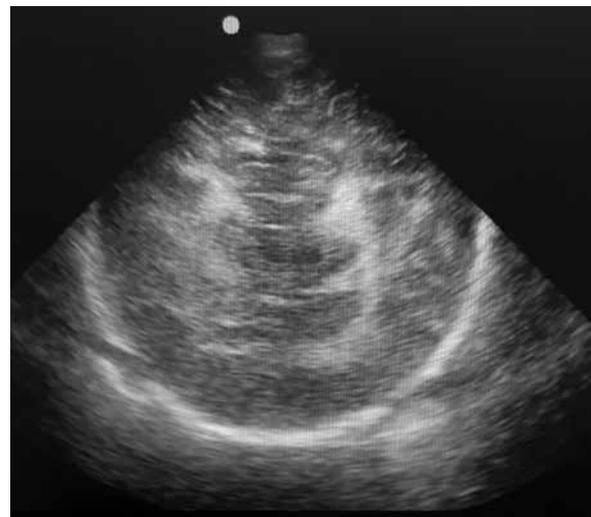


Рис. 2. Нейросонография, коронарная плоскость сканирования на уровне тел боковых желудочков. Отрицательная динамика. Рисунок извилин и борозд не визуализируется. Отмечается значительное повышение эхогенности перивентрикулярных и субкортикальных структур. Боковые желудочки щелевидные. Эхо-признаки ишемических изменений, отека головного мозга. Нельзя исключить вторичные геморрагические изменения в области перивентрикулярной ишемии

Fig. 2. Neurosonography; coronal view at the level of lateral ventricles. Negative dynamics. No pattern of cortical gyri and sulci can be visualized. Significantly increased echogenicity of periventricular and subcortical structures. Lateral ventricles are narrowed. Echo-signs of ischemic changes and cerebral edema. Secondary hemorrhagic changes in the site of periventricular ischemia cannot be excluded

По результатам исследования крови методом tandemной масс-спектрометрии выявлено повышение концентрации цитрулина в крови — 1136 мкмоль/л (норма до 80 мкмоль/л), что позволяло с высокой вероятностью предполагать CTLN1 на основании биохимических данных.

Состояние пациентки оставалось крайне тяжелым, ребенок находился на ИВЛ, реакция на осмотр отсутствовала, отмечались атония, арефлексия; гемодинамика — при поддержке кардиотонической терапии. Проводился перитонеальный диализ. По данным анализов крови и диализной жидкости на аммиак концентрация последнего сохранялась в высоких диапазонах — от 300 до 1400 мкмоль/л. Сохранялся выраженный отек головного мозга и мягких тканей черепа, окружность головы на 13-е сутки жизни — 43 см (при рождении — 35 см). Отмечалось нарастание полиорганной недостаточности: нарушение церебрального статуса в виде неонатальной комы, выраженного отека головного мозга, сердечно-сосудистой недостаточности, печеночной и почечной недостаточности, общего отека. Состояние ребенка обусловлено наследственной болезнью обмена веществ — нарушением обмена цикла мочевины, гипер-аммониемией, CTLN1.

Несмотря на проводимое лечение, отмечено прогрессирующее ухудшение состояния; в возрасте 14 сут 11 ч 29 мин у пациентки произошла остановка сердца.

При проведении исследования кодирующей части и прилежащих интронных областей гена *ASS1* методом прямого автоматического секвенирования выявлена патогенная мутация NM 000050.4: с.847G>A (р.Е283K), описанная в международной базе по мутациям HGMD (CM031628), и изменение нуклеотидной последовательности NM 000050.4: с.773+4+7delAGTG (chr9:133355191-133355194delAGTG), не описанное в международной базе по мутациям HGMD и базе данных вариантов *GnomAD*, но расцениваемое как высоковероятно патогенная мутация, в компаунд-гетерозиготном состоянии.

Патологоанатомический эпикриз. Девочка Д. родилась от матери с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом посредством кесарева сечения, при рождении – с удовлетворительными физиологическими показателями. Ребенок с тяжелыми проявлениями врожденного нарушения обмена орнитинового цикла – цитруллинемии. Начало декомпенсации состояния – на 2–3-и сутки жизни, что достаточно характерно для пациентов с *CTLN1* ввиду того, что накопление продуктов обмена мочевины, в частности аммиака, происходит очень быстро и прогрессивно нарастает. С первых дней в анализе крови выявлялись высокие уровни лактата, что часто наблюдается при врожденных нарушениях обмена. Таким образом, субстанции интоксикации – лактат, мочевины, аммиак, присоединившийся к ним билирубин – быстро начали повреждать нейронное звено ЦНС; как результат, достаточно быстро у ребенка появились судороги, в период резкого нарастания отека-набухания головного мозга с необратимым повреждением его структур. Смерть мозга у ребенка наступила, скорее всего, не позднее 5-х суток жизни. Об этом свидетельствуют, в частности, данные НСГ (появление «обратного» кровотока), характерная электроэнцефалографическая картина специфического паттерна, данные неврологического обследования (кома). В дальнейшем обводнение (отек) некротически измененной ткани лишь нарастало, в зоны мозгового детрита поступали кровь и плазма из разрушенных капилляров. Это подтверждает увеличение объема головы (с 8-х суток жизни).

В какой-то момент фиброзное/апоневротическое перекрытие большого родничка стреловидного шва некротически и под давлением внутричерепного содержимого расплавилось, мозговой детрит и кровь начали поступать непосредственно под мягкие ткани теменно-затылочной области головы ребенка, при ультразвуковом исследовании клинически это было расценено как гематома. Смерть головного мозга наступила на 5-е сутки жизни (с учетом клинических данных): выявляются тотальные ишемически-некротические повреждения головного мозга, практически полный некроз нейроцитов и глии, перивазальные кровоизлияния; расплавление передней части серповидного отростка твердой мозговой оболочки, разрыв твердой мозговой оболочки и фиброзной ткани большого родничка стреловидного шва; прорыв крови

и мозгового детрита под надчерепной апоневроз и в мягкие ткани головы в объеме не менее 350 мл, прорыв мозгового детрита и крови в субдуральное пространство спинного мозга, имбибиция и множественные кровоизлияния мягких тканей головы, пролиферативный фиброз мягкой (паутинной) оболочки мозжечка (рис. 3). Вместе с тем в других органах и системах – в почках, в сердце, в легких – также протекали тяжелейшие дистрофические нарушения, что проявлялось в данных лабораторных обследований маркерами полиорганной недостаточности. Так, картина была обусловлена не только прямыми интоксикационными поражениями, но и отсутствием центрального регулирования сосудистого тонуса и гомеостаза организма погибшим головным мозгом. Каскадом осложнений стали нарушения коагуляции (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания), кислотно-щелочного состояния крови, дыхательные нарушения как ввиду отека легких, так и по причине внутрилегочных кровотечений. Гистологическое исследование подтвердило диагноз, установленный макроскопически.



Рис. 3. Иллюстрация описания патологоанатомического протокола
Fig. 3. Illustration of the pathological protocol

Заключительный клинический диагноз. Основное заболевание: E72.2. Нарушения обмена цикла мочевины, *CTLN1*, гипераммониемия. Проводилась процедура перитонеального диализа.

Осложнения основного заболевания: P91.5. Неонатальная кома, отек головного мозга. P28.5. Дыхательная недостаточность у новорожденного III степени. P26.X. Легочное кровотечение, возникшее в перинатальном периоде, купировано. P29.8. Другие нарушения, возникшие в перинатальном периоде. P91.6. Энцефалопатия тяжелой степени, осложненная приобретенной гидроцефалией. P60.X. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови у новорожденного.

Сопутствующие заболевания: P90.X. Судороги новорожденного (в анамнезе). P61.8. Уточненные перинатальные гематологические нарушения, тромбоцитопения, анемия тяжелой степени. P59.2. Неонатальная желтуха вследствие других и неуточненных повреждений

клеток печени. Р96.8. Уточненные нарушения, возникающие в перинатальном периоде, — общий отечный синдром III степени, почечная недостаточность.

Сопоставление заключительного клинического диагноза и патологоанатомического диагноза: совпадение.

Причина смерти: смерть пациентки Д., 14 сут жизни, наступила от осложнений врожденного нарушения обмена цикла мочевины, CTLN1. Смертельным осложнением явился отек-набухание головного мозга с клинической смертью мозга на 5-е сутки жизни.

Наследственные нарушения обмена веществ необходимо исключать у новорожденных с судорогами и синдромом угнетения неуточненного генеза. Раннее

выявление причин гипераммониемии позволит начать терапию и предупредить необратимое поражение ЦНС. Одной из проблем является отсутствие зарегистрированных препаратов для купирования гипераммониемии, что не позволяет применять весь арсенал возможных средств для терапии.

К сожалению, в представленном случае причина гипераммониемии была выявлена, когда структуры мозга уже были подвержены тяжелым изменениям, а состояние ребенка не удалось компенсировать. Тем не менее определение причин этих изменений позволило установить диагноз и дать возможность проведения в семье медико-генетического консультирования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ando T., Fuchinoue S., Shiraga H. et al. Living-related liver transplantation for citrullinemia: different features and clinical problems between classical types (CTLN1) and adult-onset type (CTLN2) citrullinemia. *Jap J Transpl* 2003;38:143–7.
- Bachmann C. Long-term outcome of patients with urea cycle disorders and the question of neonatal screening. *Eur J Pediatr* 2003;162(Suppl 1):S29–33.
- Bachmann C. Outcome and survival of 88 patients with urea cycle disorders: A retrospective evaluation. *Eur J Pediatr* 2003;162:410–6. DOI: 10.1007/s00431-003-1188-9
- Brar G., Thomas R., Bawle E. Transient hyperammonemia in preterm infants with hypoxia. *Pediatr Res* 2004;56:671. DOI: 10.1203/00006450-200410000-00052
- Brusilow S.W., Horwich A.L. Urea cycle enzymes. In: *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th edn. McGraw Hill, New York, 2001. Pp. 1909–1963.
- Fabre A., Baumstarck K., Cano A. et al. Assessment of quality of life of the children and parents affected by inborn errors of metabolism with restricted diet: preliminary results of a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes* 2013;11:158. DOI: 10.1186/1477-7525-11-158
- Gropman A.L., Summar M., Leonard J.V. Neurological implications of urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:865–79. DOI: 10.1007/s10545-007-0709-5
- Häberle J., Pauli S., Schmidt E. et al. Mild citrullinemia in Caucasians is an allelic variant of argininosuccinate synthetase deficiency (citrullinemia type 1). *Mol Genet Metab* 2003;80:302–6.
- Haeberle J., Boddaert N., Burlina A. et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:32. DOI: 10.1186/1750-1172-7-32
- Joseph M., Hageman J.R. Neonatal transport: a 3-day old neonate with hypothermia, respiratory distress, lethargy and poor feeding. *J Perinatol* 2002;22:506–9. DOI: 10.1038/sj.jp.7210755
- McEwan P., Simpson D., Kirk J.M. et al. Short report: hyperammonaemia in critically ill septic infants. *Arch Dis Child* 2001;84:512–3. DOI: 10.1136/adc.84.6.512
- McKusick V.A. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). Baltimore: The Johns Hopkins University. Available at: <http://omim.org/entry/215700>.
- Potter M.A., Zeeman S., Brennan B. et al. Pregnancy in a healthy woman with untreated citrullinemia. *Am J Med Genet A* 2004;129A:77–82.
- Ruitenbeek W., Kobayashi K., Iijima M. et al. Moderate citrullinaemia without hyperammonaemia in a child with mutated and deficient argininosuccinate synthetase. *Ann Clin Biochem* 2003;40:102–7.
- Summar M.L., Koelker S., Freedenberg D. et al. The incidence of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2013;110:179–81. DOI: 10.1016/j.ymgme.2013.07.008
- Unsinn C., Das A., Válayannopoulos V. et al. Clinical course of 63 patients with neonatal onset urea cycle disorders in the years 2001–2013. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11(1):116. DOI: 10.1186/s13023-016-0493-0
- Whittington P.F., Alonso E.M., Boyle J.T. et al. Liver transplantation for the treatment of urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis* 1998;21(Suppl 1):112–8.

ORCID авторов / ORCID of authors

Г.С. Голосная / G.S. Golosnaya: <https://orcid.org/000-0001-6103-7171>.
 Т.Н. Белоусова / T.N. Belousova: <https://orcid.org/0000-0003-3804-7691>
 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. Подкопаев / D.Yu. Podkopaev: <https://orcid.org/0000-0001-7251-4420>
 Е.Г. Трифонова / E.G. Trifonova: <https://orcid.org/000-0001-7398-6243>
 А.И. Макулова / A.I. Makulova: <https://orcid.org/000-0001-9952-3159>
 Я.Я. Гинен / Ya.Ya. Ginen: <https://orcid.org/0000-0001-9424-5014>
 З.А. Кожеурова / Z.A. Kozheurova: <https://orcid.org/000-0002-9540-2752>
 Д.А. Холичев / D.A. Kholichev: <https://orcid.org/0000-0002-1989-9429>
 Д.А. Политов / D.A. Pollitov: <https://orcid.org/000-0002-5643-7396X>
 П.В. Баранова / P.V. Baranova: <https://orcid.org/0000-0001-6664-7577>
 Н.А. Ермоленко / N.A. Ermolenko: <https://orcid.org/0000-0001-7197-6009>

О.Н. Красноруцкая / O.N. Krasnorutskaya: <https://orcid.org/0000-0003-4796-7334>

Е.Я. Каледина / E.Ya. Kaledina: <https://orcid.org/0000-0001-9459-6789>

Г.П. Тукабаев / G.P. Tukabaev: <https://orcid.org/0000-0001-5883-2633>

А.В. Огурцов / A.V. Ogurtsov: <https://orcid.org/0000-0002-2788-442X>

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.

Funding. The work was performed without external funding.

Дистония 28-го типа с ранним началом (DYT-KMT2B): клинический случай

В.А. Буланова¹, М.А. Быканова¹, Н.А. Кулева²

¹Кафедра нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 150000 Ярославль, ул. Революционная, 5;

²Медико-генетическая консультация ГБУЗ ЯО «Областной перинатальный центр»; Россия, 150042 Ярославль, Тутаевское шоссе, 31в

Контакты: Вера Александровна Буланова vabulanova@mail.ru

В статье впервые в отечественной литературе представлено клиническое наблюдение пациента с редкой формой первичной дистонии – дистонией 28-го типа, ассоциированной с гетерозиготной мутацией в гене *KMT2B* (OMIM: 617284). Заболевание дебютировало в возрасте 6 лет с унилатеральной дистонией стопы и приобрело черты генерализованной дистонии в течение одного года. Обнаруженная у пробанда мутация (chr19:36229249GC>G) не была описана ранее. Дистония оказалась нечувствительной к препарату леводопы, эффект ботулинотерапии был недостаточным, заметный клинический результат был достигнут при глубокой стимуляции мозга (DBS).

Ключевые слова: первичная дистония, мутация гена *KMT2B*, DYT-KMT2B

Для цитирования: Буланова В.А., Быканова М.А., Кулева Н.А. Дистония 28-го типа с ранним началом (DYT-KMT2B): клинический случай. Русский журнал детской неврологии 2022;17(3):79–84. DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-3-79-84

Dystonia type 28 with early onset (DYT-KMT2B): a clinical case

V.A. Bulanova¹, M.A. Bykanova¹, N.A. Kuleva²

¹Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia; 5 Revolutionary St., Yaroslavl 150000, Russia;

²Medical and Genetic Consultation, Yaroslavl Regional Perinatal Center; 31b Tutaevskoe Shosse, Yaroslavl 150042, Russia

Contacts: Vera Aleksandrovna Bulanova vabulanova@mail.ru

This article presents a clinical observation of a patient with a rare form of primary dystonia – type 28 dystonia associated with a heterozygous mutation in the *KMT2B* gene (OMIM: 617284) for the first time in the Russian literature. The disease started at the age of 6 years with unilateral dystonia of the foot, acquired the features of generalized dystonia in the 1st year from the beginning. The mutation found in proband (chr19:36229249GC>G) was not described earlier. Dystonia was insensitive to levodopa, the effect of botulinum toxin treatment was insufficient; a notable clinical result has been achieved with deep brain stimulation (DBS).

Keywords: primary dystonia, mutation of the gene *KMT2B*, DYT-KMT2B

For citation: Bulanova V.A., Bykanova M.A., Kuleva N.A. Dystonia type 28 with early onset (DYT-KMT2B): a clinical case. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2022;17(3):79–84. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-3-79-84

Дистония – синдром двигательных нарушений в виде устойчивых сокращений мышц, часто вызывающих повторяющиеся скручивающие движения или аномальные позы [5]. Дистония, начавшаяся в возрасте моложе 20 (по некоторым данным, 30) лет, определяется как «дистония с ранним началом» [5]. Среди

основных причин дистонии у детей рассматриваются церебральный паралич, нейродегенеративные заболевания и первичные дистонии [1]. Частота первичных дистоний с ранним началом составляет в различных популяциях от 2 до 50 случаев на 1 млн населения [11]. Наиболее распространенной является дистония

1-го типа, связанная с мутацией в гене *TOR1A* (*DYT-TOR1A*) [3]. Поиск мутации в данном гене рекомендуется во всех случаях первичной дистонии с дебютом в возрасте до 30 лет с первоначальным вовлечением конечностей, а при краниоцервикальной локализации гиперкинеза рекомендуется тестирование гена *THAP1* для исключения дистонии 6-го типа [2, 5]. Мутация в гене *GCH-1* играет ключевую роль в развитии ДОФА-чувствительной дистонии (*DYT5/DYT14*) с ранним началом и выраженным терапевтическим эффектом малых доз леводопы [12, 17].

В 2016 г. 2 независимые группы исследователей [13, 18] опубликовали данные о пациентах с ранним дебютом дистонии и мутациями, затрагивающими ген лизинспецифической гистоновой N-метилтрансферазы 2В (*KMT2B*), расположенный на длинном плече 19-й хромосомы. Ген *KMT2B* кодирует фермент, участвующий в посттрансляционной модификации гистонов, играющей важную роль в регуляции экспрессии генов [16], и, по экспериментальным данным, в нейрональной трансдифференцировке [6, 7]. У больных дистонией определяется либо патогенная мутация в гене *KMT2B* (сдвиг рамки считывания, мутация сайта сплайсинга, носенс- или миссенс-мутации), либо делеция 19q13.12, включающая ген *KMT2B* [14]. Общим патогенетическим механизмом считается гаплонедостаточность, однако конкретные звенья патогенеза дистонии пока не уточнены. Согласно порядку описания, эта дистония является 28-й (OMIM: 617284) и, в соответствии с современной номенклатурой [13], обозначается *DYT-KMT2B*. Предполагается, что данная форма составляет до 10 % всех дистоний с ранним началом [18]. М. Sacchetti и соавт. обнаружили *DYT-KMT2B* у 21,5 % пациентов в возрасте до 18 лет с дистонией (с исключенными ранее мутациями в других генах, ответственных за дистонию) [8]. *DYT-KMT2B* наследуется по аутосомно-доминантному типу, без различий по полу. К середине 2019 г. в мире было описано 66 различных вариантов мутаций у 76 пациентов с *DYT-KMT2B* [19], что указывает на отсутствие «мажорной» мутации. В большинстве случаев патогенная мутация возникает *de novo*, около 10 % пациентов наследуют мутацию от больного родителя, 6–9 % (обычно миссенс-мутации) — от клинически асимптомного родителя [14, 19]. В типичном случае *DYT-KMT2B* — тяжелая генерализованная дистония, начинающаяся в I декаде жизни. Средний возраст дебюта — 6 лет [9]. При мутациях, ведущих к синтезу усеченного белка, заболевание развивается достоверно раньше, чем при внутригенных миссенс-мутациях (в среднем, в 4,1 и 6,4 года соответственно) [14]. Обычно *DYT-KMT2B* начинается как фокальная дистония нижних конечностей, но прогрессирует с вовлечением шейных, краниальных и ларингеальных мышц, становясь генерализованной через 2–4 года (до 11 лет) от появления первых симптомов [4, 9].

Типичны также дизартрия, дисфония, нарушения жевания и глотания. Среди редких начальных симптомов описаны дистонический тремор, кинезиогенный миоклонус [14], писчий спазм [18]. Нередко сообщается об интеллектуальном дефиците или задержке психического развития, обычно предшествующей появлению дистонии и не прогрессирующей в дальнейшем. Возможна изолированная задержка речевого развития. Дополнительными симптомами могут быть глазодвигательные нарушения (страбизм, окуломоторная апраксия, гипометрия вертикальных саккад, затруднение инициации саккад), пирамидные симптомы в нижних конечностях (при отсутствии парезов), спастичность, кожные изменения (аплазия кожи, редкие волосы, редкие или отсутствующие ресницы или брови, гипертрихоз и ихтиоз), коморбидные психиатрические синдромы (дефицит внимания, гиперактивность, тревога, депрессия, обсессивно-компульсивные расстройства), сенсоневральная тугоухость, эпилептические приступы (редко), легкие дисморфические черты («луковичный» кончик носа, удлиненное лицо, низкое расположение ушных раковин, тонкая верхняя губа, широкая переносица, микрогнатия), низкорослость, микроцефалия [8, 14, 18]. Клиническая картина у большинства пациентов сходна, хотя описаны случаи с более мягким и атипичным течением. Тяжесть двигательных нарушений варьирует в широком диапазоне: от легких нарушений походки до невозможности ходить. Ожидаемая продолжительность жизни при *DYT-KMT2B* неизвестна, но есть сообщения о пациентах, достигших 7-го десятилетия жизни [18]. Магнитно-резонансная томография головного мозга демонстрирует или норму [9], или аномалии в виде тонких симметричных гипоинтенсивных полосок в районе наружного сегмента бледного шара в режимах T2, SWI, DWI со значением b-фактора 0 [14]. Терапевтические возможности при *DYT-KMT2B* ограничены. Данная форма не отвечает на лечение препаратами леводопы, локальные инъекции ботулотоксина малоэффективны [14]. В ряде случаев отмечается положительный эффект холинолитической терапии (тригексифенидил) [18], в том числе в комбинации с клоназепамом [8], однако наибольшую эффективность демонстрирует глубокая стимуляция мозга (deep brain stimulation, DBS) [14, 15, 19], эффект которой сохраняется длительно [9].

Клинический случай

Пациентка в возрасте 6 лет 7 мес консультирована сотрудниками кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России по поводу жалоб (со слов матери девочки) на произвольный поворот головы влево, усиливающийся при ходьбе, и нарушение походки («разворачивает колено и стопу левой ноги кнаружи»).

Анамнез заболевания. В возрасте 6 лет 2 мес впервые появилось нарушение походки («подтаскивала» левую ногу). Нарушения движений левой ноги были заметнее при ходьбе в обуви и при занятиях в танцевальной студии. Девочка жаловалась на боль в области левого голеностопного сустава. Консультирована ортопедом региональной детской поликлиники, амбулаторное лечение по поводу предполагаемого диагноза «растяжение связок» эффекта не имело. Невролог поликлиники при первичном обращении нарушений в неврологическом статусе не обнаружил. Электронейромиография большеберцового и малоберцового нервов слева отклонений от нормы не выявила. Спустя 1 мес от начала заболевания изменилось положение головы (с флуктуацией выраженности в течение суток): поворот влево, особенно заметный при ходьбе.

Анамнез жизни. Родилась от 2-й беременности, протекавшей без особенностей. Роды 2-е, в срок 37/38 нед. Масса тела при рождении — 2855 г, оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов. В моторном и психоречевом развитии в грудном и раннем возрасте отклонений не было. Девочка часто болела острыми респираторными инфекциями, нередко осложнявшимися бронхитом, получала до 5 курсов антибактериальной терапии в год. Хронических соматических заболеваний не выявлялось, травм и операций не было. Наследственность (со слов матери) неотягощена. Мать девочки здорова, отец погиб в возрасте 36 лет (несчастный случай), на момент гибели с семьей не проживал. У пациентки имеются 2 полусибса: старший сын матери (19 лет; здоров) и младшая дочь отца (5 лет; ходит самостоятельно, других сведений о состоянии ее здоровья нет).

В неврологическом статусе (на момент первичного осмотра) выявлены легкая дизартрия, вертикальный парез взора. Ротация головы и шеи влево с подъемом левого плеча (левосторонний тортиколлис). В начальной стадии развития цервикальной дистонии отмечалось преобладание клонического компонента над тоническим, что напоминало кинезиогенную пароксизмальную дискинезию. Степень тяжести гиперкинеза по шкале оценки цервикальной дистонии TWSTRS [9] составила 8 баллов. На фоне невысокого тонуса в мышцах рук в покое отмечалось значительное его нарастание по пластическому типу при произвольной реципрокной активации (положительный симптом Нойка–Ганева) с преобладанием справа. При выполнении пассивных движений в нижних конечностях выявлена умеренная тугоподвижность в обоих голеностопных суставах вследствие наличия экстрапирамидного гипертонуса мышц голени. Парезы отсутствовали. При ходьбе без обуви имела место минимальная установка левой стопы на наружный край. Отмечались трудности (замедленность и «дискомфорт») при попытке прыгать на левой ноге. Глубокие рефлексы с конечностей были симметрично оживлены; брюшные рефлексы невысокие, равные. Наблюдались положительные стопные патологические рефлексы (Бабинского, Чаддока, Гордона, Шеффера) с акцентом справа. В позе

Ромберга пациентка была устойчива. Пальценосовую и пяточно-коленную пробы выполняла достаточно уверенно. В дистальных отделах верхних конечностей выявлен дистонический низкоамплитудный среднечастотный пострурально-кинетицический тремор с преобладанием слева, напоминающий дрожание эссенциального типа и характеризующийся динамичностью при выполнении заданий. Чувствительные нарушения отсутствовали. Из дополнительных симптомов обращали на себя внимание «длинное» лицо, низкая граница роста волос на лбу, распространенный гипертрихоз с наибольшей выраженностью на конечностях и спине.

При периодических повторных осмотрах в течение последующих 8 мес отмечено нарастание дистонических установок головы в виде усиления выраженности левостороннего тортиколлиса (рис. 1), появление превалирования тонического компонента гиперкинеза над клоническим, с частым применением большой корригирующих жестов и ограничением повседневной активности. Степень тяжести спастической кривошеи по шкале TWSTRS увеличилась до 17 баллов. Более того, стали отмечаться постепенное вовлечение в дистонический гиперкинез левой руки (рис. 2) и усиление варусной установки левой стопы при ходьбе. Спустя 5 мес от первичного осмотра появились признаки формирующегося гиперлордоза за счет нарастающего тонуса мышц, выпрямляющих позвоночник, и пояснично-подвздошных мышц. Также



Рис. 1. Левосторонний тортиколлис с корригирующим жестом в виде открывания рта у пациентки с DYT-KMT2B

Fig. 1. Left-sided torticollis with a corrective gesture in the form of opening the mouth in patient with DYT-KMT2B



Рис. 2. Дистоническая установка левой кисти у пациентки с DYT-KMT2B. Также отмечается гипертрихоз на предплечье
Fig. 2. Dystonic placement of the left hand in patient with DYT-KMT2B. Hypertrichosis on the forearm is also observed

возникли гиперэкстензия левой ноги в коленном суставе (за счет гипертонуса четырехглавой мышцы бедра) и легкое переразгибание пальцев левой стопы в плюснефаланговых суставах. Выраженность генерализованной дистонии по шкале BFMDRS-M (субшкала оценки движений шкалы Burke–Fahn–Marsden Dystonia Rating Scale) [8] составила 38,5 балла.

При лабораторном и инструментальном обследовании причин возможной вторичной дистонии не выявлено. При рутинном клиническом и биохимическом исследовании крови отклонений от нормы не зафиксировано. Концентрация церулоплазмينا в крови, суточная экскреция меди с мочой были в пределах нормальных значений (23,45 мг/дл и 5 мкг/сут соответственно). Уровень железа в сыворотке крови – 28,2 мкмоль/л. Антитела к вирусу клещевого энцефалита и антитела к боррелии классов IgM и IgG методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови не обнаружены. Электрокардиография выявила неполную блокаду правой ножки пучка Гиса. При ультразвуковом исследовании внутренних органов выявлены «перегиб желчного пузыря, реактивные изменения поджелудочной железы», патологии со стороны печени и сердца не обнаружено. При электроэнцефалографии типичных паттернов эпилептиформной активности не зарегистрировано. При проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга в режимах T1, T2, FLAIR и DWI (томограф мощностью 1,5 T) патологических изменений выявлено не было. При консультации специалистами психолого-медико-педагогической комиссии отклонений в интеллектуальной и поведенческой сферах у пациентки не обнаружено, рекомендовано очное обучение по программе массовой школы.

С целью исключения ДОФА-чувствительной дистонии для терапии *ex juvantibus* был использован леводопасодержащий препарат с постепенным титрованием дозы леводопы до 187,5 мг/сут, без клинически значимого результата. Проведены 2 процедуры ботулинотерапии (с 4-месячным интервалом). В отношении кривошеи

отмечен кратковременный (около 1 нед) частичный положительный эффект 1-го введения ботулинического токсина группы А. После повторной инъекции ботулотоксина (со сменой препарата) наблюдался отсроченный во времени и клинически незначимый эффект, выражающийся в появлении кратковременных периодов правильной установки головы, тем не менее оценка по шкале TWSTRS составила 15 баллов. Введение препарата ботулотоксина в мышцы левой нижней конечности проводилось только в рамках 2-й процедуры: достигнут устойчивый положительный результат в виде практически полной редукции как варусной установки левой стопы, так и рекурвации в левом коленном суставе при ходьбе.

Пациентка консультирована генетиком ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» (Москва). В лаборатории указанного центра проведено исследование кодирующей последовательности гена TOR1A (дистония 1-го типа) методом прямого автоматического секвенирования, а также поиск патогенных и вероятно патогенных вариантов в экзоне 6 гена PANK2 (болезнь Галлервордена–Шпатца). Патогенные и вероятно патогенные варианты не обнаружены. При исследовании ДНК методом клинического секвенирования (полное секвенирование экзома, «Лаборатория молекулярной патологии «Геномед» (Москва)) выявлена мутация в гетерозиготном состоянии в гене KMT2B в кодирующей области ДНК в положении 7941: делеция нуклеотида цитозина, приводящая к замене аланина на пролин в положении 2648 аминокислотной цепи, с возникновением сдвига рамки считывания и образованием стоп-кодона через 90 аминокислот (вариант: chr19:36229249G>G; ген: KMT2B; кДНК: с.7941delC; АК-замена p.Ala2648ProfsTer90; глубина прочтения: 244). Данная мутация отсутствует в популяционных геномных базах данных (GNOMAD, GENOMED, Exome Variant Server, ClinVar). При секвенировании гена KMT2B по Сэнгеру наличие данной мутации у пробанда подтвердилось.

В анамнезе распространенность и тяжесть симптомов дистонии увеличились: к левостороннему тортиколлису присоединились компоненты антеро- и правостороннего латероколлиса, оценка по шкале TWSTRS возросла до 26 баллов, появились ларингеальная и легкая оромандибулярная дистония, усилилась дистония в мышцах рук, что привело к затруднению самообслуживания и нарушению функции письма, из-за дистонии нижних конечностей усугубились нарушения ходьбы (возникла необходимость в поддержке при ходьбе). Выраженность дистонии по шкале BFMDRS-M составила 68,5 балла.

Пациентка консультирована специалистами группы функциональной нейрохирургии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (руководитель группы канд. мед. наук А.А. Томский). В возрасте 8 лет (спустя 2 года от появления первых симптомов заболевания) пациентке была проведена операция стереотаксической имплантации системы для электро-

стимуляции *Vercise (Boston Scientific)* во внутренний сегмент бледного шара с 2 сторон. На фоне нейростимуляции в постоянном режиме в течение года (без медикаментозной терапии) отмечается снижение тяжести дистонии: уменьшение выраженности тортиколлиса, регресс антероколлиса и уменьшение потребности в корригирующих жестах, но появление ретроколлиса при ходьбе (оценка по шкале *TWSTRS* — 10 баллов), ослабление дистонии в конечностях, независимость при ходьбе, значительное улучшение самообслуживания. Тяжесть дистонии по шкале *BFMDRS-M* снизилась до 22 баллов. Ребенок занимается плаванием, обучается игре на фортепиано. Интеллект не страдает.

Осмотрена неврологом в октябре 2022 г. (в возрасте 9 лет 7 мес), продолжается подбор режима *DBS*. В целом состояние пациентки стабильное, патологическая синкинезия при ходьбе уменьшилась, функция рук практически в норме, самообслуживание не страдает, однако более заметной стала ларингеальная дистония. Девочка успешно обучается очно в общеобразовательной школе по основной программе.

В данном наблюдении представлена пациентка с типичным возрастом дебюта *DYT28-KMT2B*, характерными начальными симптомами в виде унилатеральной дистонии стопы и относительно быстрого прогрессирования дистонического гиперкинеза с развитием генерализованной формы в течение 1-го года заболевания. Нечувствительность к препарату леводопы, низкая эффективность ботулинотерапии и заметный положительный клинический эффект глубокой стимуляции *DBS* соответствуют данным литературы [9, 14, 16, 19]. У пробанда выявлена ранее не описанная мутация в гене лизин-метилтрансферазы 2В (*chr19:36229249GC>G*). С учетом отсутствия отягощенного семейного анамнеза высока вероятность мутации *de novo*, хотя доказать это не представляется возможным (материал отца пробанда недоступен для исследования, мать пробанда не обследована). Совпадение фенотипа и варианта мутации, ведущей к синтезу усеченного белка, позволяет предполагать патогенный характер последней. Следует отметить трудности клинической диагностики как собственно синдрома изолированной дистонии при первичном осмотре неврологом общелечебной сети, так и относительные затруднения в процессе верификации кон-

кретной формы дистонии. Это указывает на необходимость повышения уровня информированности врачей разных специальностей (неврологов, ортопедов, нейрофизиологов, реабилитологов) о возможных клинических и параклинических проявлениях дистонии, важность динамического наблюдения, позволяющего своевременно отследить вовлечение новых мышечных групп и генерализацию дистонии. В случае резистентных к фармакотерапии форм дистонии нейрохирургическое лечение остается в настоящее время единственным эффективным средством помощи этой категории пациентов.

Дифференциальный диагноз дистонии у детей включает широкий перечень состояний: гиперкинетическую форму церебрального паралича, первичные дистонии с ранним началом (*DYT1, DYT6, DYT5/DYT14, DYT16, DYT28*), моногенные синдромы дистония/паркинсонизм, вторичные дистонии при нейродегенеративных заболеваниях, митохондриальных энцефалопатиях, нейрометаболических синдромах. Кроме того, дистония может наблюдаться в исходе энцефалита, черепно-мозговой травмы или инсульта, при некоторых аутоиммунных энцефалитах детского возраста, иметь лекарственный генез. Разнообразие этиологии дистоний, генетическая гетерогенность наследственных форм обуславливают полиморфизм клинической картины гиперкинеза и сопутствующих симптомов, вариабельность скорости прогрессирования и ответной реакции на лечебные методы. Поэтому после выделения клинического паттерна дистонии, сбора семейного анамнеза, исключения вторичных форм дистонии, оценки чувствительности к препаратам леводопы рекомендуется молекулярно-генетическое исследование для поиска наиболее вероятных мутаций. При отрицательном результате генетического анализа в отношении наиболее частых мутационных причин рекомендовано секвенирование экзона с целью выявления редких патогенных вариантов с последующим проведением подтверждающего секвенирования «проблемного» гена по Сэнгеру. Уточнение генетического варианта первичной дистонии с ранним началом облегчает подбор медикаментозной терапии и определение показаний к хирургическому лечению, позволяет оценить прогноз заболевания и дает возможность профилактики повторного рождения больного ребенка в «информированной» семье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бобылова М.Ю., Какаулина В.С., Ильина Е.С. и др. Дистония у детей (лекция). Русский журнал детской неврологии 2014;9(4):49–58. DOI: 10.17650/2073-8803-2014-9-4-49-58
Bobylova M.Yu., Kakaulina V.S., Ilyina E.S. et al. Dystonia in children (a lecture). Russkij zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2014;9(4):49–58. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2014-9-4-49-58
2. Гузева В.И. Первичная дистония у детей. Федеральное руководство по детской неврологии. Под ред. В.И. Гузевой. М.: ООО «МК», 2016. С. 444–453.
Guzeva V.I. Primary dystonia in children. Federal Guide to Child Neurology. Ed. by V.I. Guzeva. Moscow: LLC “МК”, 2016. Pp. 444–453.
3. Краснов М.Ю., Тимербаева С.Л., Иллариошкин С.Н. Генетика наследственных форм дистонии. Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2013;7(2):55–62. Доступно по: <http://www.annaly-nevrologii.ru/Tom7-2-2013p.pdf>
Krasnov M.Yu., Timerbaeva S.L., Illarioshkin S.N. Genetics of hereditary forms of dystonia. Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology 2013;7(2):55–62. (In Russ.). Available at: <http://www.annaly-nevrologii.ru/Tom7-2-2013p.pdf>
4. Abela L., Kurian M.A. *KMT2B*-Related Dystonia. In: GeneReviews®. Seattle: University of Washington, 1993–2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493766/>
5. Albanese A., Asmus F., Bhatia K.P. et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. Eur J Neurol 2011;18(1):5–18. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03042.x
6. Barbagiovanni G., Germain P.L., Zech M. et al. *KMT2B* is selectively required for neuronal transdifferentiation, and its loss exposes dystonia candidate genes. Cell Rep 2018;25(4):988–1001. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.09.067
7. Barbagiovanni G., Gabriele M., Testa G. *KMT2B* and neuronal transdifferentiation: bridging basic chromatin mechanisms to disease action ability. Neurosci Insights 2020;15:1–4. DOI: 10.1177/2633105520928068
8. Burke R.E., Fahn S., Marsden C.D. et al. Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. Neurology 1985;35(1):73–7. DOI: 10.1212/wnl.35.1.73
9. Carecchio M., Invernizzi F., González-Latapi P. et al. Frequency and phenotypic spectrum of *KMT2B* dystonia in childhood: A single-center cohort study. Mov Disord 2019;34(10):1516–27. DOI: 10.1002/mds.27771
10. Consky E.S., Basinski A., Belle L. et al. The Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS): assessment of validity and inter-rater reliability. Neurology 1990;40(Suppl 1):445.
11. Defazio G., Abbruzzese G., Livrea P., Berardelli A. Epidemiology of primary dystonia. Lancet Neurol 2004;3:673–8. DOI: 10.1016/S1474-4422(04)00907-X
12. Lohmann K., Klein C. Update on the genetics of dystonia. Curr Neurol Neurosci Rep 2017;17(3):17–26. DOI:10.1007/s11910-017-0735-0
13. Marras C., Lang A., van de Warrenburg B.P. et al. Nomenclature of genetic movement disorders: recommendations of the international Parkinson and movement disorder society task force. Mov Disord 2016;31(4):436–57. DOI: 10.1002/mds.26527
14. Meyer E., Carss K.J., Rankin J. et al. Mutations in the histone methyltransferase gene *KMT2B* cause complex early-onset dystonia. Nat Genet 2017;49(2):223–37. DOI: 10.1038/ng.3740
15. Kyu M.J., Kim A.R., Ahn J.H. et al. Successful pallidal stimulation in a patient with *KMT2B*-related dystonia. J Mov Disord 2020;13(2):154–8. DOI: 10.14802/jmd.19087
16. Shen E., Shulha H., Weng Z., Akbarian S. Regulation of histone H3K4 methylation in brain development and disease. Philos Trans R Soc Lond Ser B Biol Sci 2014;369(1652). DOI: 10.1098/rstb.2013.0514
17. Wider C., Melquist S., Hauf M. et al. Study of a Swiss dopa-responsive dystonia family with a deletion in *GCH1*: redefining *DYT14* as *DYT5*. Neurology 2008;70(16 Pt 2):1377–83. DOI: 10.1212/01.wnl.0000275527.35752.c5
18. Zech M., Boesch S., Maier E.M. et al. Haploinsufficiency of *KMT2B*, encoding the lysine-specific histone methyltransferase 2b, results in early-onset generalized dystonia. Am J Hum Genet 2016;99(6):1377–87. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.10.010
19. Zech M., Lam D., Winkelmann J. Update on *KMT2B*-related dystonia. Curr Neurol Neurosci Rep 2019;19(11):92. DOI: 10.1007/s11910-019-1007-y

ORCID авторов / ORCID of authors

V.A. Буланова / V.A. Bulanova: <https://orcid.org/0000-0002-9333-3271>
M.A. Быканова / M.A. Bykanova: <https://orcid.org/0000-0002-5060-801X>

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Мать пациентки подписала информированное согласие на публикацию данных ребенка.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The patient’s mother signed an informed consent to the publication of data of the child.

Статья поступила: 14.08.2020. **Принята к публикации:** 05.10.2022.
Article submitted: 14.08.2020. Accepted for publication: 05.10.2022.