

УДК 616.853:616.8-085.2/3:615.065
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-3-348-360>

Оригинальная статья | Original article



Современные подходы к оценке эффективности и безопасности применения ламотриджина при лечении эпилептических синдромов, ассоциированных с фокальными приступами, у детей и подростков

В.В. Архипов¹, Н.В. Чебаненко^{2,3,✉}, Д.М. Медная⁴, К.М. Манцеров¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Баррикадная ул., д. 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Российская Федерация

³ Общество с ограниченной ответственностью «Геномед», Донская ул., д. 28, Москва, 115419, Российская Федерация

⁴ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Островитянова ул., д. 1, Москва, 117997, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Чебаненко Наталья Владимировна nataqwe@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Эпилептические синдромы, ассоциированные с фокальными приступами, часто развиваются в детском и подростковом возрасте. Они могут сочетаться с когнитивными нарушениями, психическими расстройствами, эндокринными нарушениями, при которых пациенты помимо противоэпилептических препаратов получают дополнительную фармакотерапию. Подбор эффективной и безопасной терапии эпилептических синдромов, особенно у детей, является актуальной проблемой современной эпилептологии.

Цель. Провести комплексную оценку эффективности и безопасности фармакотерапии эпилептических синдромов, ассоциированных с фокальными приступами, при применении препарата ламотриджин в терапевтических дозировках у детей и подростков.

Материалы и методы. В период с 2020 по 2023 г. под наблюдением находились 53 пациента в возрасте от 3 до 18 лет с различными эпилептическими синдромами, ассоциированными с фокальными приступами. Монотерапию ламотриджином получали 37 (69,8%) пациентов. Ламотриджин в сочетании с двумя и более препаратами — 16 (30,2%) пациентов. Для оценки эффективности и безопасности фармакотерапии у пациентов подросткового возраста выборочно применяли оригинальную компьютерную программу «Программа для проведения постмаркетинговых исследований противоэпилептических препаратов».

Результаты. Наибольшее количество случаев полной клинической ремиссии при терапии ламотриджином (90,9%) достигнуто при фокальных эпилепсиях с дебютом в детском и подростковом возрасте. При структурной фокальной эпилепсии полное купирование приступов достигнуто у 16,7% пациентов, при этом у 50% пациентов был выраженный ответ на терапию. Тяжелый прогноз течения эпилепсии отмечен в 33,3% случаев, он был

© В.В. Архипов, Н.В. Чебаненко, Д.М. Медная, К.М. Манцеров, 2023

ассоциирован с локальными структурными изменениями неокортекса. У пациентов с ранней эпилептической энцефалопатией в 66,7% случаев частота эпилептических приступов снизилась более чем на 50%. Это улучшило качество жизни пациентов и их родителей, учитывая предшествующий длительный и разнообразный фармакоанамнез. Нежелательных реакций, не описанных в инструкции по применению ламотриджина, в исследовании выявлено не было. Применение оригинального программного обеспечения позволило оценить в баллах и графически отобразить динамику изменения состояния пациента на фоне фармакотерапии ламотриджином у детей подросткового возраста без выраженных интеллектуально-мнестических расстройств.

Выводы. Применение ламотриджина при эпилептических синдромах с дебютом в детском и подростковом возрасте, ассоциированных с фокальными приступами, показало высокую эффективность. В исследовании подтверждена целесообразность применения ламотриджина при расстройствах внимания, памяти, экспрессивной речи, агрессивности, что позволяет рекомендовать препарат для коррекции когнитивных и эмоциональных расстройств у детей и подростков при коморбидных эпилептических синдромах. Профиль безопасности препарата был благоприятным. Применение специализированного программного обеспечения позволяет повысить уровень доказательности исследований реальной клинической практики при оценке эффективности и безопасности фармакотерапии противозамочеческими препаратами.

Ключевые слова: эпилепсия; фокальные приступы; церебральный паралич; ламотриджин; противозамочеческие препараты; эпилептическая энцефалопатия; структурная фокальная эпилепсия; фокальная корковая дисплазия; эффективность; безопасность; новые информационные технологии

Для цитирования: Архипов В.В., Чебаненко Н.В., Медная Д.М., Манцеров К.М. Современные подходы к оценке эффективности и безопасности применения ламотриджина при лечении эпилептических синдромов, ассоциированных с фокальными приступами, у детей и подростков. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(3):348–360. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-3-348-360>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-22-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

Конфликт интересов. В.В. Архипов – член редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» с 2021 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Current Approaches to Assessing the Safety and Efficacy of Lamotrigine in Children and Adolescents with Epileptic Syndromes Associated with Focal Seizures

Vladimir V. Arkhipov¹, Natalia V. Chebanenko^{2,3}, Diana M. Mednaya⁴, Konstantin M. Mantserov¹

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,
2/1/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russian Federation

³ Genomed, LLC,
28, Donskaya St., Moscow 115419, Russian Federation

⁴ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,
1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Natalia V. Chebanenko** nataqwe@yandex.ru

ABSTRACT

Scientific relevance. Epileptic syndromes associated with focal seizures often develop in children and adolescents and may be accompanied by cognitive impairment, mental disorders, and endocrine disorders, which require additional medication apart from anti-epileptic medicinal products. Currently, the selection of safe and effective therapies for epileptic syndromes, especially in paediatric populations, is a pressing challenge for epileptology.

Aim. This study aimed at a comprehensive assessment of the safety and efficacy of lamotrigine in therapeutic doses for children and adolescents with epileptic syndromes associated with focal seizures.

Materials and methods. A total of 53 patients aged 3 to 18 years with various epileptic syndromes associated with focal seizures were under observation in 2020–2023. During this period, 37 patients (69.8%) received monotherapy with lamotrigine, and 16 patients (30.2%) received combination therapy including lamotrigine and two or more other medicinal products. When evaluating the safety and efficacy of pharmacotherapy in adolescent patients, the authors selectively used the Software for Post-marketing Studies of Anti-epileptic Medicinal Products developed at the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products.

Results. With lamotrigine, the highest rate of complete clinical remission was observed in patients with focal epilepsy with onset in childhood and adolescence (90.9% of cases). For structural focal epilepsy, 16.7% of patients achieved complete freedom from seizures, and 50% demonstrated a pronounced response to treatment. However, patients with epilepsy due to local structural changes in the neocortex (33.3% of cases) had a prognosis of severe epilepsy. For epileptic encephalopathies with onset in childhood, 66.7% of patients achieved a $\geq 50\%$ reduction in the frequency of seizures. Seizure reduction improved the quality of life of patients and their parents, especially of those with a long history of unsuccessful treatment attempts. There were no adverse reactions associated with lamotrigine except those listed in the summary of product characteristics. The Software for Post-marketing Studies of Anti-epileptic Medicinal Products provided a means for scoring and plotting the changes in the condition of adolescents without severe cognitive and memory impairment undergoing lamotrigine treatment.

Conclusions. According to the study results, lamotrigine is highly effective and has a favourable safety profile in patients with early-onset epileptic syndromes associated with focal seizures. Moreover, lamotrigine is applicable to the treatment of attention, memory, expressive speech disorders, and aggressive behaviour. Therefore, lamotrigine may be recommended for treating children and adolescents with comorbid epileptic syndromes and cognitive and emotional disorders. Specialised software improves the quality of real-world evidence regarding the safety and efficacy of anti-epileptic medication.

Key words: epilepsy; focal seizures; cerebral palsy; lamotrigine; anti-epileptic agents; developmental and epileptic encephalopathy; structural focal epilepsy; focal cortical dysplasia; efficacy; safety; new information technologies

For citation: Arkhipov V.V., Chebanenko N.V., Mednaya D.M., Mantserov K.M. Current approaches to assessing the safety and efficacy of lamotrigine in children and adolescents with epileptic syndromes associated with focal seizures. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(3):348–360. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-3-348-360>

Funding. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00001-22-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121021800098-4).

Conflict of interest. Vladimir V. Arkhipov has been a member of the Editorial Board of *Safety and Risk of Pharmacotherapy* since 2021. The other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Введение

Фокальные приступы (ФП) при эпилептических синдромах могут исходить из локальных или широко распространенных сетей нейронов, ограниченных одним полушарием, в том числе из подкорковых структур. Сначала активируется одна область коры и появляются моторные и/или не моторные приступы. Затем возможна быстрая диффузная активация коры – тогда приступ становится билатеральным тонико-клоническим [1, 2].

На интериктальной электроэнцефалограмме обычно регистрируются фокальные эпилептиформные разряды. Но диагноз следует ставить на основании клинических данных, используя результаты электроэнцефалографии (ЭЭГ) в качестве дополнительных данных. При фокальной эпилепсии могут наблюдаться такие типы приступов, как фокальные с сохранением сознания,

фокальные с нарушением сознания, фокальные моторные приступы, фокальные немоторные приступы, билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным дебютом и другие приступы со вторичной билатеральной синхронизацией [3].

Учитывая частую коморбидность эпилепсии с когнитивными нарушениями, психическими расстройствами, эндокринными нарушениями, важно оценивать безопасность терапии противосудорожными препаратами (ПЭП), поэтому подбор эффективной и безопасной терапии эпилептических синдромов, ассоциированных с ФП, представляется актуальной проблемой эпилептологии [4]. Кроме того, существуют особые группы риска, которые наиболее уязвимы к проявлениям нежелательных реакций ПЭП. К ним относятся дети и подростки [5, 6].

В доступной литературе нами не обнаружено исследований о применении технологий

мобильной медицины для контроля эффективности и безопасности ПЭП у детей и подростков, что также обуславливает актуальность данного исследования.

Цель работы – провести комплексную оценку эффективности и безопасности применения препарата ламотриджин в терапевтических дозировках у детей и подростков в терапии эпилептических синдромов, ассоциированных с фокальными приступами, с применением возможностей современных информационных технологий.

Задачи исследования:

- 1) оценить эффективность и безопасность применения препарата ламотриджин при терапии эпилептических синдромов с дебютом в детском и подростковом возрасте, ассоциированных с ФП;
- 2) подтвердить эффективность ламотриджина для коррекции коморбидных когнитивных и эмоциональных расстройств у детей и подростков при эпилептических синдромах;
- 3) предложить подходы для повышения уровня доказательности исследований реальной клинической практики при оценке эффективности и безопасности фармакотерапии ПЭП с применением возможностей современных информационных технологий.

Материалы и методы

Исследование проведено в период с 2020 по 2023 год на клинических базах ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России и многопрофильной клиники «Геномед». Под наблюдением находились 53 пациента от 3 до 18 лет (медиана *Me* 10, квартильный размах 12) с различными эпилептическими синдромами, ассоциированными с ФП.

Всем пациентам были проведены: физикальный осмотр, исследование неврологического статуса, оценка дневника наблюдения за приступами, видеомониторинг электроэнцефалограммы (ЭЭГ-видеомониторинг), магнитно-резонансная томография (МРТ), нейропсихологическое тестирование (тест тревожности Р. Тэммл, В. Амен, М. Дорки). Оценка когнитивных функций включала в себя исследование внимания (тест Тулуз-Пьерона, субтест «Шифрование»), исследование слухоречевой памяти (проба 10 слов по А.Р. Лурия) и зрительной памяти (методика «Память на образы»).

Монотерапию ламотриджином получали 37 (69,8%) пациентов, из них инициальная

терапия ламотриджином была назначена 30 пациентам. Политерапию получали 16 пациентов (30,2%), из них 12 пациентов получали 2 ПЭП и 4 пациента – 3 ПЭП.

Терапевтические дозы ламотриджина рассчитывали в соответствии с рекомендациями Регистра лекарственных средств России¹ от минимально терапевтической 1–5 мг/кг/сутки до максимальной 10 мг/кг/сутки в зависимости от индивидуальной переносимости и эффективности. В среднем ламотриджин применяли в дозах от 75 до 400 мг/сут в 1–2 приема.

Критерии включения пациентов в исследование: пациенты обоего пола в возрасте от 3 до 18 лет; установленный диагноз определенного эпилептического синдрома согласно классификации и дефиниции эпилептических синдромов 2022 г., утвержденной Международной противозепилептической лигой (International League Against Epilepsy, ILAE) [3]; наличие у пациентов эпилептических приступов с фокальным началом; подписанное пациентами или родителями (законными представителями) ребенка информированное согласие на участие в исследовании и соблюдение всех его требований.

Критерии исключения пациентов из исследования: повышенная чувствительность к компонентам препарата; аллергические реакции на компоненты препарата; острая почечная недостаточность; тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания; прием в течение 3 мес., предшествовавших включению в исследование, ноотропных, седативных, десенсибилизирующих препаратов, нейролептиков, антидепрессантов и других психоактивных средств.

От каждого законного представителя (родители/опекуны) детей, истории болезни которых представлены в клинических примерах, было получено добровольное информированное согласие на включение результатов их обследования и лечения в данную публикацию. Исследование проводили в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, с правилами Надлежащей клинической практики (ICH GCP) и другими применимыми регуляторными требованиями Российской Федерации. Протокол, а также информация для субъекта и форма информированного согласия были рассмотрены и одобрены локальными этическими комитетами каждого из участвовавших медицинских учреждений до начала проведения исследования.

¹ <https://www.rlsnet.ru/>

Эффективность терапии оценивали как «полную ремиссию» при отсутствии приступов, «неполную ремиссию» – при снижении количества приступов на $\geq 50\%$, «без эффекта» – при сохранении количества приступов в 50–100%. Время оценки ремиссии составило минимум 1 год.

Выборочно для комплексной оценки эффективности и безопасности применения ламотриджина у 6 (11,3%) пациентов в возрасте с 14 до 18 лет использовали оригинальную компьютерную программу: «Программа для проведения постмаркетинговых исследований ПЭП» (номер государственной регистрации RU2021664964 от 16.09.2021) [7]. Данная программа позволяет проводить комплексную динамическую оценку течения заболевания, сопровождающегося судорожным синдромом, по шести интегрированным шкалам: оценка эффективности терапии ПЭП, частоты возникновения приступов, качества жизни, субъективная оценка эффективности проводимой терапии, приверженности к лечению, качества подбора фармакотерапии. Оценка пациентом своего состояния в баллах (после первого обучающего визита к врачу) осуществляется в соответствии с индивидуальным графиком и занимает не более 5 минут. Полученные данные визуально отображаются в виде диаграмм и хранятся на мобильном устройстве, а при изменении состояния пациента (увеличении значений на 3–5 баллов) автоматически передаются на электронную почту лечащего врача, который принимает решение

о дополнительных визитах, обследованиях, коррекции фармакотерапии.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакетов программ: MS Office Excel 2010 (Microsoft), Statistica v. 6.0. (StatSoft). Статистическую значимость (p) оценивали с применением точного критерия Фишера.

Результаты

Анализ частоты встречаемости основных групп эпилептических синдромов, ассоциированных с ФП, показал, что у пациентов преобладали синдромы фокальной эпилепсии с дебютом в детском и подростковом возрасте (ФЭДПВ) – 44 (85%) случаев. В группу пациентов с синдромами ФЭДПВ вошли также 13 детей с церебральным параличом и фокальной эпилепсией со структурными изменениями и с доброкачественными паттернами детства (ФЭДСИМ-ДПЭД). Структурная фокальная эпилепсия / вероятно структурная фокальная эпилепсия (СФЭ/ВСФЭ) при наличии и отсутствии вторичной билатеральной синхронизации (ВБС) наблюдалась у 6 (11,3%) пациентов. Ранняя эпилептическая энцефалопатия (РЭЭ) – у 3 (5,7%) детей.

Фокальная эпилепсия с дебютом в детском и подростковом возрасте

У пациентов с ФЭДПВ было диагностировано 5 синдромов (табл. 1). Большинство получали монотерапию – 37 (84,1%) пациентов. Политерапию получали 7 (15%) пациентов, из них 3 (6,8%) пациента с гипермоторной

Таблица 1. Эффективность терапии ламотриджином эпилептических синдромов фокальных эпилепсий с дебютом в детском и подростковом возрасте

Table 1. Efficacy of lamotrigine therapy in focal epileptic syndromes presenting in childhood and adolescence

Эпилептический синдром	Количество пациентов, чел.	Количество пациентов, чел./%	
		Полная ремиссия	Снижение частоты приступов на 50%
Семейная мезиальная височная эпилепсия	8	7/88,9	1/11,1
Эпилепсия со слуховыми приступами	1	1/100,0	0
Гипермоторная эпилепсия, связанная со сном	10	8/80,0	2/20,0
Фокальная эпилепсия со структурными изменениями и с доброкачественными паттернами детства	13	12/92,3	1/7,7
Семейная фокальная эпилепсия с переменным фокусом	12	12/100,0	0
Всего	44	40/90,9*	4/9,1*

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

* Уровень статистической значимости $p < 0,01$.

эпилепсией, связанной со сном, 2 (4,5%) пациента с семейной мезиальной височной эпилепсией и по одному пациенту с ФЭДСИМ-ДЭПД и с семейной фокальной эпилепсией с переменным фокусом. Анализ результатов фармакотерапии показал, что все пациенты с ФЭДПВ отреагировали на терапию. При терапии ламотриджином в группе ФЭДПВ – у 40 (90,9%) пациентов – достигнута медикаментозная ремиссия. Частота приступов снизилась на $\geq 50\%$ у 4 (9,1%) пациентов (табл. 1). В большинстве случаев ламотриджин переносился хорошо. Нежелательные реакции в начале терапии наблюдались у 8 (15,1%) пациентов: у 3 (6,8%) – тошнота, у 4 (9,1%) – головная боль, одна пациентка жаловалась на бессонницу. Данные нежелательные реакции наблюдались короткое время (до 6 сут) и не повлекли за собой отмену терапии. Агравации приступов не отмечено.

Когда пациенты становились свободными от приступов, при опросе они отмечали улучшение качества жизни, стабилизацию настроения в 75,6% случаев, улучшение внимания – в 84,4%, памяти – в 49,3%. У детей с нарушением развития речи родители отмечали появление фраз в 68,3% случаев, увеличение словарного запаса – в 73,8%. В катамнезе при нейропсихологическом тестировании у пациентов отмечено снижение тревожности (61,6%), улучшение когнитивных способностей (39,9%), а в ряде случаев – снижение степени депрессии (10,3%).

Клинический пример 1

Пациентка А., 17 лет. Наследственность отягощена по эпилепсии – в семье у нескольких ближайших родственников отмечены различные приступы. В августе 2021 г. впервые появились частые причмокивания преимущественно по ночам с открытыми глазами, один приступ был днем с потерей сознания. Длительность приступов 10–15 с. Была назначена вальпроевая кислота 30 мг/кг. Приступы сохранялись.

МРТ от 06.10.2021: единственный очаг глиоза в левом полушарии головного мозга.

Полное секвенирование экзома от 08.12.2021: выявлен гетерозиготный патогенный вариант мутации в гене *NPRL3*, приводящий к изменению размера белка вследствие сдвига рамки считывания.

В марте 2022 г. девочка стала жаловаться на повышение массы тела, эмоциональную лабильность и слезливость. Назначен ламотриджин таблетки 200 мг 2 раза/сут (400 мг/сут)

² <https://omim.org/entry/617118>

с постепенной отменой вальпроевой кислоты. Приступы больше не повторялись.

При осмотре 29.05.2023: жалоб нет. Черепно-мозговые нервы – зрение в норме. Зрачки равны, фотореакции живые. Движения глазных яблок в полном объеме, нистагма нет. Точки выхода тройничного нерва безболезненны. Тонус в руках, в ногах – нормотония. Сухожильные рефлексы средней живости. Чувствительных и координаторных расстройств нет. Интеллект по возрасту.

Результаты динамической мультифакторальной оценки эффективности и безопасности фармакотерапии ламотриджином у пациентки А., проведенной с помощью специализированной компьютерной программы, представлены на рисунке 1.

Диагноз: *NPRL3*-ассоциированная семейная фокальная эпилепсия с переменным фокусом (OMIM 617118)², клиничко-нейрофизиологическая медикаментозная ремиссия 1 год 10 месяцев.

Лечение: ламотриджин 200 мг 2 раза/сут длительно. На фоне терапии ламотриджином у пациентки было отмечено улучшение настроения, она реже стала плакать.

Клинический пример 2

Пациент С., 12 лет. Жалобы: на приступы в виде перекашивания лица со слюнотечением и булькающими звуками из гортани, замершим взглядом, длительностью около 5–10 с, всего было 3 приступа. Подволакивает левую ногу при ходьбе, шаткость походки, нарушение моторики руки слева, часто наблюдаются эпизоды возбуждения и смеха, невнятная речь, агрессивное поведение, тревожность, страхи. Раннее развитие с задержкой: переворачивается с 7 мес., сидит с 1 г., не ползал, ходит самостоятельно гемипаретической походкой с 1 г. 8 мес.

ЭЭГ-видеомониторинг: эпилептиформная активность по типу доброкачественного эпилептиформного паттерна детства (ДЭПД) во сне индексом 10–30%.

Ранее получал вальпроевую кислоту гранулы пролонгированного действия внутрь 400 мг 2 раза/сут (800 мг/сут), на фоне терапии наблюдались нежелательные реакции в виде выраженной сонливости, повышения аппетита, увеличения веса.

Диагноз: церебральный паралич, левосторонний гемипарез GMFCS 1. Фокальная эпилепсия со структурными изменениями и с доброкачественными паттернами детства.

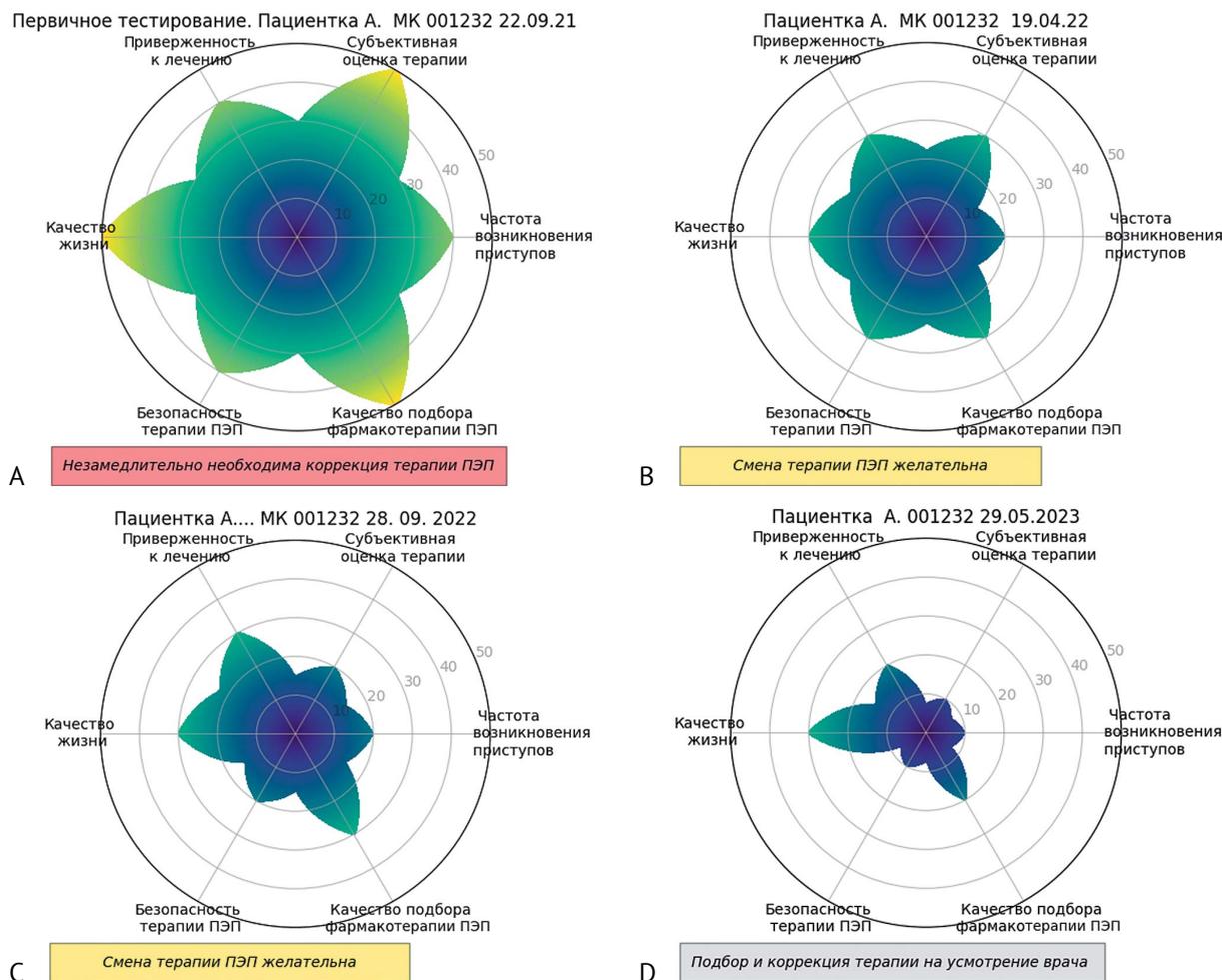


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / This figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 1. Результаты динамической мультифакторальной оценки эффективности и безопасности терапии ламотриджином у пациентки А. (получены при помощи специализированной программы). (А) Незамедлительно необходима коррекция терапии; (В) смена терапии желательна; (С) смена терапии желательна; (D) подбор и коррекция терапии на усмотрение врача

Fig. 1. Results of a dynamic multifactorial assessment of the efficacy and safety of lamotrigine therapy in Patient A. (The results were obtained using the Software for Post-marketing Studies of Anti-epileptic Medicinal Products.) (A) Immediate correction of treatment is required; (B) Change of treatment is desirable; (C) Change of treatment is desirable; (D) Selection and correction of treatment are at the discretion of the doctor

Клинико-нейрофизиологическая медикаментозная ремиссия 1,5 года. Нарушение развития экспрессивной речи. Интеллектуальная недостаточность легкой степени. Стертая дизартрия.

Лечение: ламотриджин табл. 75 мг 2 раза/сут (150 мг/сут) длительно. Через 6 мес. после перехода на терапию ламотриджином вес мальчика вернулся к возрастной норме, исчезла сонливость. У ребенка появилась инициативность и самостоятельность, улучшилась речь – стал осознанно разговаривать простыми предложениями. В поведении исчезли агрессивность, тревожность и страхи.

Структурная фокальная эпилепсия

У пациентов в группе СФЭ/ВСФЭ при наличии и отсутствии ВБС наблюдались нарушения следующей этиологии: фокальная корковая дисплазия – 3 пациента, синдром Расмуссена – 1, паттерн множественных независимых фокусов спайков (multiple independent spike foci, MISF) – 1, последствие внутриутробного кровоизлияния головного мозга – 1. Пять пациентов получали политерапию, один – монотерапию.

Анализ эффективности терапии в группе СФЭ/ВСФЭ с и без ВБС (табл. 2) показал, что ремиссия наступила у 1 (16,7%) пациента, ответ

Таблица 2. Эффективность терапии ламотриджином у пациентов с подтвержденной или вероятной структурной фокальной эпилепсией**Table 2.** Efficacy of lamotrigine in patients with confirmed or suspected structural focal epilepsy

Эпилептический синдром	Количество пациентов, чел.	Количество пациентов, чел./%		
		Полная ремиссия	Снижение частоты приступов на 50%	Отсутствие ремиссии
Структурная / вероятная структурная фокальная эпилепсия	3	1/33,3	1/33,3	1/33,3
Структурная / вероятная структурная фокальная эпилепсия со вторичной билатеральной синхронизацией	3	0	2/66,7	1/33,3
Всего	6	1/16,7*	3/50*	2/33,3

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

* Уровень статистической значимости $p < 0,01$.

на терапию отмечен у 3 (50%), ремиссии не было у 2 (33,3%).

В данной группе эпилептических синдромов в начале терапии ламотриджином у двух пациентов были жалобы на слабость. Данная нежелательная реакция наблюдалась короткое время (в течение недели) и не вызвала необходимости отмены препарата.

Представляем клинический случай пациентки F. со СФЭ, которая достигла полной ремиссии на монотерапии ламотриджином.

Клинический пример 3

Девочка F., 12 лет. Жалобы: приступы ночью – во время сна открывает глаза, заводит глазные яблоки вправо и замирает, «икающие» движения, «обмякание», затем сон. Первый приступ в июле 2021 г. Приступы заведения глаз во время дневного сна с подергиванием правой руки и ноги. Всего было 5 ночных и 7 дневных приступов. Эмоциональная лабильность. Невнятная речь. Начала говорить в 3 года отдельными словами. Неврологический статус без очаговой симптоматики.

МРТ головного мозга 1,5 тесла от 12.01.2022: арахноидальная киста заднечерепной ямки.

МРТ головного мозга по эпилептологическому протоколу 3 тесла от 25.02.2022: фокальная кортикальная дисплазия левой теменной доли.

Ночной ЭЭГ-видеомониторинг 28.03.2022–29.03.2022: в ходе длительного ЭЭГ-обследования данных, подтверждающих наличие типичной эпилептиформной активности, а также ЭЭГ-паттернов эпилептических приступов не выявлено. Эпилептических приступов не зарегистрировано.

Диагноз: СФЭ – фокальная корковая дисплазия левой теменной доли, гемиклонические

приступы справа, медикаментозная клинико-электроэнцефалографическая ремиссия в течение 1 г. 10 мес. Нарушение развития экспрессивной речи.

Лечение: ламотриджин 75 мг 2 раза/сут (150 мг/сут) длительно. На фоне лечения у девочки улучшилась речь, она начала говорить сложными фразами и длинными предложениями.

Ранняя эпилептическая энцефалопатия

В группе РЭЭ наблюдались 3 пациента: 2 пациента с ранней эпилептической энцефалопатией со спайк-волновой активацией во сне (epileptic encephalopathy with spike-wave activation in sleep, DEE-SWAS) и 1 пациентка с РЭЭ 93 типа, ассоциированной с геном *ATP6V1A*. Все пациенты были на политерапии. У 2 (66,6%) пациентов наблюдался ответ на терапию, ремиссии не было у 1 (33,3%) пациента (табл. 3).

Клинический пример 4

Девочка Q., 3,5 года. Развитие с задержкой с рождения. В 7 мес. перестала реагировать на все, потеряла моторные и предречевые навыки. В 10 мес. появились эпилептические спазмы в виде экстензорных аксиальных приступов с девиацией взгляда вверх длительностью до 2–3 с по 40 приступов в серию. С 2 лет приступы участились до нескольких тонических приступов с фокальным началом в час с трансформацией в билатеральные тонико-клонические длительностью до 2–3 минут. ЭЭГ-видеомониторинг в 10 мес.: вспышка–подавление; в 2 года: острая–медленная волна.

Результаты ЭЭГ-видеомониторинга от 27.10.2021: основная активность тета-диапазона на фоне картины с эпизодами чрезмерного убыстрения. В состоянии бодрствования в единичных случаях регистрируется эпилептиформная

Таблица 3. Эффективность терапии ламотриджином ранней эпилептической энцефалопатии**Table 3.** Efficacy of lamotrigine in patients with developmental and epileptic encephalopathies

Эпилептический синдром	Количество пациентов, чел.	Количество пациентов, чел./%		
		Полная ремиссия	Снижение частоты приступов на 50%	Отсутствие ремиссии
Ранняя эпилептическая энцефалопатия со спайк-волновой активацией во сне	2	0	1/33,3	1/33,3
Ранняя эпилептическая энцефалопатия, связанная с <i>ATP6V1A</i>	1	0	1/33,3	0
Всего	3	0	2/66,6*	1/33,3

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

* Уровень статистической значимости $p < 0,01$.

активность в виде спайков, острых волн, комплексов пик-волна, острая-медленная волна. В бодрствовании зарегистрированы события в виде внезапного тонического напряжения мышц туловища и конечностей, вскидывания рук и ног вверх и разведения в стороны («обнимает

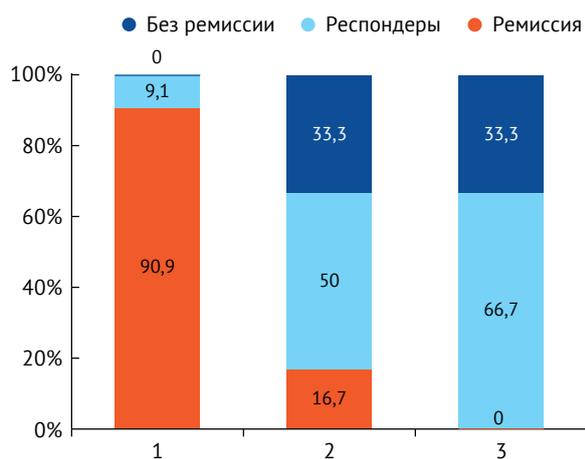


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / This figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 2. Эффективность ламотриджина в группах пациентов с эпилептическими синдромами, ассоциированными с фокальными приступами. 1 – фокальная эпилепсия с дебютом в детском и подростковом возрасте; 2 – структурная фокальная эпилепсия / вероятная структурная фокальная эпилепсия со вторичной билатеральной синхронизацией или без нее; 3 – ранняя эпилептическая энцефалопатия.

Fig. 2. Efficacy of lamotrigine in groups of patients with epileptic syndromes associated with focal seizures. 1, focal epilepsy presenting in childhood or adolescence; 2, confirmed/suspected structural focal epilepsy with and without secondary bilateral synchronisation; 3, developmental and epileptic encephalopathies

³ <https://www.epa.gov/chemical-research/exploring-toxcast-data>

бочку») – тонические приступы с фокальным началом с трансформацией в билатеральные тонико-клонические приступы. На электроэнцефалограммах в это время отмечается появление диффузных пробегов быстроволновой активности с дальнейшим присоединением диффузных билатерально-асинхронных дельта-, тета-волн, спайков, острых волн, комплексов спайк-волна, острая-медленная волна.

Клиническое секвенирование экзона: обнаружен патогенный гетерозиготный вариант в гене *ATP6V1A*.

Диагноз: РЭЭ 93 типа, ассоциированная с геном *ATP6V1A* (OMIM 618012)³, эпилептические спазмы, тонические приступы с фокальным началом, билатеральные тонико-клонические приступы. Церебральный паралич, спастический тетрапарез, GMFCS 5. MACS 5.

Пациентка получала вальпроевую кислоту 400 мг/сут, леветирацетам 53 мг/кг/сут, вигабатрин 2500 мг/сут, клобазам 15 мг/сут, топирамат 5,7 мг/кг/сут без эффекта. Снижение частоты приступов более чем на 50% и уменьшение длительности приступов произошло при добавлении ламотриджина к вальпроевой кислоте и клобазаму.

Лечение: вальпроевая кислота 250 мг утром, 125 мг вечером (26 мг/кг/сут), клобазам 5 мг/сут, ламотриджин 25 мг 2 раза/сут (3,5 мг/кг/сут).

Эффектом добавления ламотриджина в качестве третьего препарата явилось снижение частоты приступов более чем на 50% и уменьшение длительности приступов. Улучшилось качество жизни ребенка и родителей.

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о том, что применение ламотриджина при ФП имеет высокую эффективность и безопасность (табл. 4, рис. 2).

Таблица 4. Эффективность применения ламотриджина в группах пациентов с эпилептическими синдромами, ассоциированными с фокальными приступами**Table 4.** Efficacy of lamotrigine in groups of patients with epileptic syndromes associated with focal seizures

Группа эпилептических синдромов	Количество пациентов, чел./%			
	Общее	С ремиссией	Отвечивших на терапию (ремиссия на $\geq 50\%$)	Без ремиссии
Фокальная эпилепсия с дебютом в детском и подростковом возрасте	44/83	40/90,9	4/9,1	0/0
Структурная / вероятная структурная фокальная эпилепсия со вторичной билатеральной синхронизацией или без нее	6/11,3	1/16,7	3/50	2/33,3
Ранняя эпилептическая энцефалопатия	3/5,7	0/0	2/66,7	1/33,3
Всего	53/100	41/77,4*	9/17*	3/5,6*

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

* Уровень статистической значимости $p < 0,01$.

Обсуждение

Анализ результатов исследования показал, что прогноз пациентов в отношении ремиссии зависит от группы, к которой относится эпилептический синдром, ассоциированный с ФП, что согласуется с данными работ, опубликованных ранее [8–10]. Наибольший процент достижения полной клинической ремиссии на фоне терапии ламотриджином – а именно 90,9% случаев – наблюдался при ФЭДПВ. Большинство случаев из данной группы являлись возраст-зависимыми фокальными формами эпилепсий. Хороший прогноз по прекращению приступов у пациентов этой группы согласуется с данными предыдущих исследований [11, 12].

При СФЭ/ВСФЭ полное купирование приступов отмечено в 16,7% случаев, а ответ на лечение был отмечен у 50% пациентов. Тяжелый прогноз течения эпилепсии наблюдался в 33,3% случаев, что в исследовании было ассоциировано с локальными структурными изменениями неокортекса. Данный прогноз течения эпилептического процесса в этой группе согласуется с данными других исследований [13].

В группе РЭЭ частота эпилептических приступов снизилась более чем на 50% в 66,7% случаев. Это является большим достижением ответа на терапию и способствует значительному улучшению качества жизни пациентов, учитывая предшествующий ламотриджину длительный период терапии другими ПЭП, при применении которых не был достигнут эффект.

РЭЭ, ассоциированная с геном *ATP6V1A*, является исключительно редкой патологией, в литературе описано 26 клинических случаев [14, 15]. Ген *ATP6V1A* отвечает за процессы

мембранного внутриклеточного транспорта, мутации в этом гене нарушают формирование синапсов в первичных нейронах гиппокампа во внутриутробном периоде.

В проведенном нами исследовании у пациентов с эпилептическими синдромами с ФП всех групп на фоне приема ламотриджина в терапевтических дозах ремиссия была достигнута в 77,4% случаев. Снижение частоты приступов на $\geq 50\%$ при терапии ламотриджином отмечено в 17% случаев (табл. 4). Отсутствие эффекта наблюдалось лишь в 5,6%, что было связано с наличием фармакорезистентных эпилептических синдромов. Аналогичные результаты были получены в рандомизированном контролируемом исследовании российских авторов [12].

В настоящее время Российской противэпилептической лигой (РПЭЛ) пересмотрена концепция понятия эффективности терапии эпилепсии [16]: показатель эффективности препарата следует рассматривать как комплекс свойств, оказывающих позитивное влияние на различные аспекты жизни пациента, которые избавляют от негативного ощущения болезни. Это не только контроль над приступами, но и переносимость препарата. Ранее препараты оценивали и сравнивали друг с другом исключительно по влиянию на снижение частоты приступов. Интегральным показателем эффективности лечения эпилепсии в настоящее время является удержание пациента на терапии ПЭП, то есть длительность приема. Длительность применения препарата одновременно коррелирует с полным контролем над приступами и переносимостью препарата. Сравнительной оценке ПЭП в отношении удержания пациента

на терапии посвящены исследования SANAD I и SANAD II, Campros. Согласно выводам РПЭЛ, изложенным в Резолюции Совета экспертов 2021 г., ламотриджин рекомендуют рассматривать как препарат первого выбора инициальной терапии фокальных эпилепсий [4, 16].

Исследование показало высокую переносимость ламотриджина при различных эпилептических синдромах, ассоциированных с ФП. Выявленные нежелательные реакции были предвиденными, все они включены в соответствующий раздел инструкции по медицинскому применению препарата. Отмены препарата из-за развития нежелательных реакций не было. Аграваций приступов не отмечено. Наблюдалось длительное удержание на терапии. Пациенты отмечали улучшение настроения, качества жизни, снижение тревожности, улучшение памяти и когнитивных способностей. Выявленная в исследовании значимость позитивного восприятия различных аспектов жизни пациентов и удержания их на терапии согласуется с новой концепцией понятия эффективности терапии эпилепсии, изложенной в Резолюции заседания экспертов РПЭЛ [16].

Таким образом, при эпилептических синдромах с дебютом в детском и подростковом возрасте ламотриджин может применяться в качестве моно- или политерапии при церебральном параличе с ФЭДСИМ-ДЭПД, гипермоторной эпилепсии, связанной со сном, семейной фокальной эпилепсии с вариабельным фокусом и при семейной мезиальной височной эпилепсии. Ламотриджин также эффективен у пациентов с некоторыми формами структурной фокальной эпилепсии или вероятно структурной фокальной эпилепсии с и без вторичной билатеральной синхронизации как в моно-, так и в политерапии. Ламотриджин эффективен в сочетании со многими ПЭП при ряде синдромов РЭЭ, которые были резистентны к ранее проводимой фармакотерапии, в частности при DEE-SWAS и АТР6V1А-РЭЭ 93 типа.

Впервые для визуализации и объективизации изменений в клинической картине заболевания было использовано оригинальное программное обеспечение для мобильного здравоохранения, что позволило провести комплексную динамическую оценку эффективности проводимой фармакотерапии у 11,3% пациентов в возрасте от 14 до 18 лет (без выраженных когнитивных нарушений) по ряду шкал: эффективности терапии ПЭП; частоты возникновения

приступов; оценки качества жизни; субъективной оценки эффективности проводимой терапии; приверженности лечению; качества подбора фармакотерапии. Полученные результаты (представлены в клиническом примере 1) свидетельствуют о том, что применение специализированного программного обеспечения наряду со стандартными методами исследования (такими как ВЭМ с включением сна, использование высокоразрешающей нейровизуализации, медико-генетическими исследованиями) у пациентов в подростковом периоде способствовало повышению уровня доказательности клинических исследований эффективности фармакотерапии ПЭП. В то же время использование данной программы у детей младшей и средней возрастных групп и у пациентов с выраженными когнитивными расстройствами оказалось затруднительным, и при обобщении результатов исследования такие данные во внимание не принимались.

Выводы

1. Применение препарата ламотриджин при эпилептических синдромах с дебютом в детском и подростковом возрасте, ассоциированных с фокальными приступами, показало эффективность в 77,4% случаев, а при церебральном параличе с ФЭДСИМ-ДЭПД – в 92,3% (при моно- и политерапии).

2. Ламотриджин целесообразно назначать детям и пациентам подросткового возраста с сопутствующим нарушением внимания, памяти, с нарушением развития экспрессивной речи, так как препарат улучшает когнитивные возможности. Ламотриджин можно рекомендовать также для пациентов с коморбидными эмоциональными нарушениями, агрессивностью и изменением поведения, так как препарат стабилизирует настроение.

3. При проведении исследования не было отмечено нежелательных реакций, не описанных в инструкции по применению ламотриджина, что свидетельствует о достаточно высоком профиле лекарственной безопасности препарата.

4. Для комплексной динамической оценки эффективности и безопасности фармакотерапии антиконвульсантами, визуализации и повышения уровня доказательности исследований реальной клинической практики целесообразно применение специализированного программного обеспечения и технологий мобильного здравоохранения.

Литература / References

1. Зенков ЛР. Нейропатофизиология эпилептических энцефалопатий и непароксизмальных эпилептических расстройств и принципы их лечения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2010;(2):26–32.
Zenkov LR. Neuropathophysiology of epileptic encephalopathies and non-paroxysmal epileptic disorders and principles of their treatment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2010;(2):26–32 (In Russ.). EDN: [MUQOED](https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.080)
2. Мухин КЮ. Вперед к Джексону! Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2021;13(15):61–4.
Mukhin KYu. Forward to Jackson! *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2021;13(15):61–4 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.080>
3. Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, Nabbout R, Riney K, Samia P, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: position paper by the ILAE task force on nosology and definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1398–442.
<https://doi.org/10.1111/epi.17241>
4. Marson A, Burnside G, Appleton R, Smith D, Leach JP, Sills G, 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. *Lancet*. 2021;397(10282):1363–74.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00247-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00247-6)
5. Knight R, Wittkowski A, Bromley RL. Neurodevelopmental outcomes in children exposed to newer antiseizure medications: a systematic review. *Epilepsia*. 2021;62(8):1765–79.
<https://doi.org/10.1111/epi.16953>
6. Kumar R, Garzon J, Yuruk D, Hassett LC, Saliba M, Ozger C, et al. Efficacy and safety of lamotrigine in pediatric mood disorders: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2023;147(3):248–56.
<https://doi.org/10.1111/acps.13500>
7. Архипов ВВ, Манцеров КМ. Персонализированные методические подходы к вопросам контроля эффективности и безопасности фармакотерапии противоэпилептическими препаратами на основе технологий мобильной медицины. *Персонализированная психиатрия и неврология*. 2023;3(1):22–7.
Arkhipov VV, Mantserov KM. Personalized methodological approaches to the issues of monitoring the effectiveness and safety of pharmacotherapy with antiepileptic drugs based on mobile medicine technologies. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2023;3(1):22–7 (In Russ.).
<https://doi.org/10.52667/2712-9179-2023-3-1-22-27>
8. Миронов МБ, Чебаненко НВ, Быченко ВГ, Рублева ЮВ, Бурд СГ, Красильщикова ТМ. Коморбидность детского церебрального паралича и доброкачественных эпилептиформных паттернов детства на ЭЭГ на примере клинических случаев дизиготных близнецов. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2018;10(3):52–62.
Mironov MB, Chebanenko NV, Vychenko VG, Rubleva YuV, Burd SG, Krasilshchikova TM. Comorbidity of infantile cerebral palsy and benign epileptiform EEG discharges of childhood in dizygotic twins. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2018;10(3):52–62 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17749/2077-8333.2018.10.3.052-062>
9. Мухин КЮ, Миронов МБ, Боровиков КС, Петрухин АС. Фокальная эпилепсия детского возраста со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами на ЭЭГ (ФЭДСИМ-ДЭПД) (предварительные результаты). *Русский журнал детской неврологии*. 2010;5(1):3–18.
Mukhin KYu, Mironov MB, Borovikov KS, Petrukhin AS. Focal epilepsy of childhood with structural brain changes and benign epileptiform discharges in EEG, SF ECS-BEDC (preliminary results). *Russian Journal of Child Neurology*. 2010;5(1):3–18 (In Russ.). EDN: [MTWUYP](https://doi.org/10.17749/2077-8333.2018.10.3.052-062)
10. Миронов МБ, Чебаненко НВ, Зыков ВП, Быченко ВГ, Медная ДМ, Красильщикова ТМ, Милованова ОА. Эпилептические синдромы, ассоциированные с фокальными клоническими приступами. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(3):41–5.
Mironov MB, Chebanenko NV, Zykov VP, Vychenko VG, Mednaya DM, Krasilshchikova TM, Milovanova OA. Epileptic syndromes associated with focal clonic seizures. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(3):41–5 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro202312303141>
11. Пылаева ОА, Мухин КЮ. 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.
Pylaeva OA, Mukhin KYu. Efficacy and tolerability of Seizar (lamotrigine) in the treatment of epilepsy (experience of Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy). *Russian Journal of Child Neurology*. 2020;15(2):17–41 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17650/2073-8803-2020-15-2-17-41>
12. Мухин КЮ, Пылаева ОА, Бобылова МЮ, Фрейдкова НВ. 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. *Русский журнал детской неврологии*. 2022;17(3):8–36.
Mukhin KYu, Pylaeva OA, Bobylova MYu, Freydokova NV. 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. *Russian Journal of Child Neurology*. 2022;17(3):8–36 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17650/2073-8803-2022-17-3-8-36>
13. Мухин КЮ, Миронов МБ, Боровиков КС, Боровикова НЮ. Электро-клиническая семиология и хронологические особенности эпилептических приступов, ассоциированных с фокальной эпилепсией

детского возраста со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами на ЭЭГ. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2012;(4):18–25.

Mukhin KYu, Mironov MB, Borovikov KS, Borovikova NYu. Electric clinical semiology and chronologic features of epileptic seizures associated with focal epilepsy in children with structural changes in brain and benign epileptiform patterns on EEG. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2012;(4):18–25 (In Russ.).

EDN: [PXKRGN](https://doi.org/10.1093/brain/awac145)

14. Groszer M. Rare human ATP6V1A variants provide unique insights into V-ATPase functions. *Brain*. 2022;145(8):2626–28.

<https://doi.org/10.1093/brain/awac255>

15. Guerrini R, Mei D, Kerti-Szigeti K, Pepe S, Koenig MK, Von Allmen G, et al. Phenotypic and genetic spectrum of ATP6V1A encephalopathy: a disorder of lysosomal homeostasis. *Brain*. 2022;145(8):2687–703.

<https://doi.org/10.1093/brain/awac145>

16. Эффективность, безопасность и оценка результатов медикаментозной терапии больных эпилепсией. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2021;13(3):306–10.

Effectiveness, safety and assessing the results of drug therapy in patients with epilepsy. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2021;13(3):306–10 (In Russ.).

<https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.093>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: В.В. Архипов, Н.В. Чебаненко, Д.М. Медная – концепция и проведение исследования, написание текста рукописи; К.М. Манцеров – сбор и анализ данных литературы, написание и редактирование текста рукописи.

Соответствие принципам этики. Исследование проводили в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации, с правилами Надлежащей клинической практики (ICH GCP) и другими применимыми регуляторными требованиями Российской Федерации. Протокол, а также информация для субъекта и форма информированного согласия были рассмотрены и одобрены локальными этическими комитетами каждого из участвовавших медицинских учреждений до начала проведения исследования.

Согласие пациентов. От каждого законного представителя детей, клинические случаи которых представлены в клинических примерах, было получено добровольное информированное согласие на обработку персональных данных и их использование с научной и образовательной целью, в том числе на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Vladimir V. Arkhipov, Natalia V. Chebanenko, and Diana M. Mednaya conceptualised and conducted the study, drafted the manuscript. Konstantin M. Mantserov collected and analysed literature data, drafted and edited the manuscript.

Ethics approval. The study was conducted in full compliance with the ethical principles for medical research involving human subjects described in the Declaration of Helsinki, the requirements of Good Clinical Practice (ICH GCP), and applicable Russian regulatory requirements. The study protocol, patient information leaflet, and informed consent form were considered and approved by local ethics committees at all sites prior to the study.

Informed consent. All legal representatives of the children whose clinical cases are reported in this article gave their informed consent for the processing of the protected personal and health information, as well as for its use and anonymised publication for scientific and educational purposes.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Архипов Владимир Владимирович, д-р мед. наук, доцент

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1441-3418>

arkhipov@expmed.ru

Чебаненко Наталья Владимировна, канд. мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7231-0249>

nataqwe@yandex.ru

Медная Диана Максимовна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1828-9442>

mednayadiana@yandex.ru

Манцеров Константин Михайлович

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4292-880X>

mantserovkm@expmed.ru

Vladimir V. Arkhipov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1441-3418>

arkhipov@expmed.ru

Natalia V. Chebanenko, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7231-0249>

nataqwe@yandex.ru

Diana M. Mednaya

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1828-9442>

mednayadiana@yandex.ru

Konstantin M. Mantserov

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4292-880X>

mantserovkm@expmed.ru

Поступила 05.06.2023

После доработки 28.08.2023

Принята к публикации 30.08.2023

Received 5 June 2023

Revised 28 August 2023

Accepted 30 August 2023