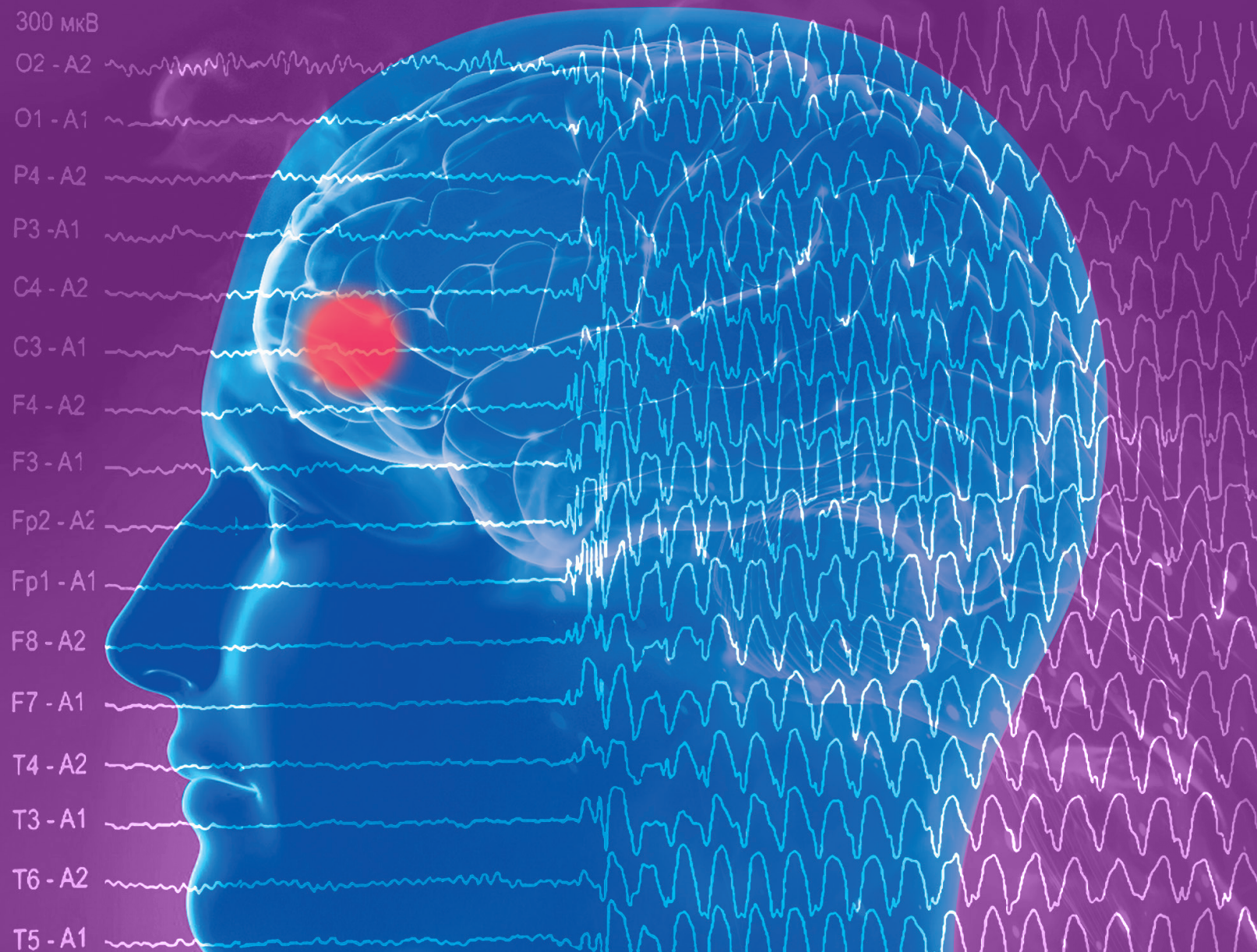


ОФИЦИАЛЬНЫЙ ЖУРНАЛ РОССИЙСКОЙ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ЛИГИ

ЭПИЛЕПСИЯ И ПАРОКСИЗМАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ

ПОД РУКОВОДСТВОМ В.А.КАРЛОВА

№ 2
ТОМ 2, 2024



ТИТУЛЬНАЯ СТАТЬЯ

**Резолюция заседания
Экспертного совета Российской
Противоэпилептической Лиги
29 марта 2024 года**

стр.25

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
Свидетельство о регистрации СМИ Роскомнадзора: ПИ № ФФС 77-84718 13.03.2023
ОФИЦИАЛЬНЫЙ ЖУРНАЛ РОССИЙСКОЙ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ЛИГИ

ЭПИЛЕПСИЯ И ПАРОКСИЗМАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ

ПОД РУКОВОДСТВОМ В.А. КАРЛОВА

№ 2
Том 2, 2024

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Карлов Владимир Алексеевич – заслуженный деятель науки РФ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. профессор кафедры неврологии лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Президент Российской Противозепилептической Лиги (РПЭЛ), Москва

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Власов Павел Николаевич – д.м.н., профессор кафедры неврологии научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, заслуженный врач РФ, Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алиханов А.А. – д.м.н., проф., Москва, Россия
Айвазян С.О. – к.м.н., доцент, Москва, Россия
Белоусова Е.Д. – д.м.н., проф., Москва, Россия
Богданов Э.И. – д.м.н., проф., Казань, Россия
Бурд С.Г. – д.м.н., проф., Москва, Россия
Воробьева О.В. – д.м.н., проф., Москва, Россия
Гузев В.И. – д.м.н., проф., Санкт-Петербург, Россия
Ермоленко Н.А. – д.м.н., Воронеж, Россия
Заваденко Н.Н. – д.м.н., проф., Москва, Россия
Зайцев О.С. – д.м.н., проф., Москва, Россия
Калинин В.В. – д.м.н., проф., Москва, Россия
Киссин М.Я. – д.м.н., проф., Санкт-Петербург, Россия
Костюк Г.П. – д.м.н., проф., Москва, Россия
Котов С.В. – д.м.н., проф., Москва, Россия
Лебедева А.В. – д.м.н., проф., Москва, Россия
Магжанов Р.В. – д.м.н., проф., Уфа, Россия
Михайлов В.А. – д.м.н., проф., Санкт-Петербург, Россия
Михаловска-Карлова Е.П. – акад РАЕН, д.ф.н., проф., Москва, Россия
Морозова Е.А. – д.м.н., проф., Казань, Россия
Мухин К.Ю. – д.м.н., проф., Москва, Россия
Суфианов А.А. – член-корр. РАН, д.м.н., проф., Тюмень, Россия
Усюкина М.В. – д.м.н., Москва, Россия
Федин А.И. – д.м.н., проф., Москва, Россия
Холин А.А. – д.м.н., проф., Москва, Россия
Янушевич О.О. – акад. РАН, д.м.н., проф., Москва, Россия

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ ВЫПУСКА

Кнорринг Г.Ю.

DOI: 10.34707/EpiKar

«Эпилепсия и пароксизмальные состояния под руководством В.А. Карлова» – научно-практический рецензируемый медицинский журнал, выходит 4 раза в год.

Учредители:

Ассоциация специалистов в области эпилептологии и пароксизмальных состояний «Российская Противозепилептическая Лига»
e-mail: epiliga@yandex.ru
www.epipress.ru

Адрес редакции:
125167, г. Москва,
Ленинградский проспект, д. 37,
корпус 9. Бизнес-центр «Аэростар»,
2 этаж, офис 1.
Адрес для отправки статей:
editor@epipress.ru

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов, отмеченных знаком ®. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. За точность сведений об авторах, правильность цитат и библиографических данных ответственность несут авторы.

При полной или частичной перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна.

Подписано в печать 18.07.2024
Тираж 1000 экз.
Отпечатано
в ООО «Авансд солюшнз»,
119071, г. Москва, Ленинский
проспект, д. 19, стр. 1.

SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL
Certificate of registration of mass media Roskomnadzor PI № FS 77-84718 from 13.03.2023
OFFICIAL JOURNAL OF THE RUSSIAN LEAGUE AGAINST EPILEPSY

EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

№ 2
Vol. 2. 2024

UNDER THE GUIDANCE OF V.A. KARLOV

DOI: 10.34707/EpiKar

«Epilepsy and paroxysmal conditions under the guidance of V.A. Karlov» is a scientific and practical peer-reviewed medical journal published 4 times a year.

Founders:

Association of Specialists
in the field of epileptology
and paroxysmal conditions
«Russian Anti-Epileptic League»
e-mail: epiliga@yandex.ru
www.epipress.ru

Address of edition:

125167, Moscow, Leningradsky
Prospect, 37, building 9. Business
centre Aerostar, 2nd floor, office 1.
E-mail: editor@epipress.ru

The Editorial Board is not responsible
for the content of advertising
materials marked with ®.

The opinion of the Editorial Board
may not coincide with the opinion
of the authors. The authors are
responsible for the accuracy
of information about the authors, the
correctness of quotations
and bibliographic data.

In case of full or partial reprint
of materials reference to the journal
is required.

Signed in print 18.07.2024

Circulation 1000 copies.

Printed in LLC «Advanced solutions»,
119071, Moscow,
Leninsky prospect, 19.

EDITOR-IN-CHIEF

Karlov V.A. — honored scientist of the Russian Federation, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor of the Department of Neurology, Medical Faculty, Russian University of Medicine, President of the Russian League Against Epilepsy (RLAE), Moscow

DEPUTY CHIEF EDITOR

Vlasov P. N. — MD, PhD, Professor of the Department of Neurology, Russian University of Medicine, Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD

Alikhanov A.A. — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia

Ayvazyan S.O. — MD, PhD, Associate Professor, Moscow, Russia

Belousova E.D. — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia

Bogdanov E.I. — MD, PhD, Professor, Kazan, Russia,

Burd S.G. — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia

Vorob'eva O.V. — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia

Guzeva V.I. — MD, PhD, Professor, Saint Petersburg, Russia

Ermolenko N.A. — MD, PhD, Professor, Voronezh, Russia

Zavadenko N.N. — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia

Zaitsev O.S. — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia

Kalinin V.V. — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia

Kissin M.Y. — MD, PhD, Professor, Saint Petersburg, Russia

Kostyuk G.P. — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia

Kotov S.V. — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia

Lebedeva A.V. — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia

Magzhanov R.V. — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia, Ufa

Mikhailov V.A. — MD, PhD, Professor, Saint Petersburg, Russia

Mikhailovska-Karlova E.P. — Acad. Russian Academy of Natural Sciences, PhD,
Professor, Moscow, Russia

Morozova E.A. — MD, PhD, Kazan, Russia

Mukhin K.Yu. — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia

Sufianov A.A. — corresponding member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD,
Professor, Tyumen, Russia

Usyukina M.V. — MD, PhD, Moscow, Russia

Fedin A.I. — MD, PhD, Moscow, Russia

Holin A.A. — MD, PhD, Moscow, Russia

Yanushevich O.O. — Acad. Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Moscow, Russia

EXECUTIVE SECRETARY

Knorring G.Yu.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Карлов Владимир Алексеевич – заслуженный деятель науки РФ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н., профессор кафедры неврологии лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Президент Российской Противоэпилептической Лиги (РПЭЛ), Москва

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Власов Павел Николаевич – д.м.н., профессор кафедры неврологии лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, заслуженный врач РФ, Москва, Россия

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Алиханов Алихан Амруллахович

профессор, д.м.н., зав. отделением лучевой диагностики, Российская детская клиническая больница, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

Айвазян Сергей Оганесович

к.м.н., доцент кафедры неврологии детского возраста ГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ; вед.н.с. отдела НПЦ спец.мед.помощи детям им. Войно-Ясенецкого ДЗ Москвы, Москва

Белоусова Елена Дмитриевна

д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, заведующая отделом психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Богданов Энвер Ибрагимович

д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии и реабилитации ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава РФ, Заслуженный врач Республики Татарстан, Казань

Бурд Сергей Георгиевич

профессор, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ ; руководитель отдела эпилепсии и пароксизмальных заболеваний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва

Воробьева Ольга Владимировна

д.м.н., профессор кафедры нервных болезней Института Профессионального Образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, Москва

Гузева Валентина Ивановна

профессор, д.м.н., заведующая кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики СПб ГПМУ, Санкт-Петербург

Ермоленко Наталья Александровна

д.м.н., зав. кафедрой неврологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава РФ, Воронеж

Заваденко Николай Николаевич

д.м.н., заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. академика Л.О. Бадаляна педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

Зайцев Олег Семенович

профессор, д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель группы психиатрических исследований ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава РФ, Москва

Калинин Владимир Вениаминович

профессор, д.м.н., руководитель отделения экзогенно-органических расстройств и эпилепсии Московского НИИ психиатрии, филиал ФГБУ НМИЦ психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского, Москва

Киссин Михаил Яковлевич

д.м.н., профессор кафедры психиатрии и наркологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; руководитель Городского эпилептологического центра Санкт-Петербурга, Санкт-Петербург

Костюк Георгий Петрович

профессор, д.м.н., главный врач ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева ДЗМ», главный внештатный специалист психиатр Департамента здравоохранения города Москвы, Москва

Котов Сергей Викторович

д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии ФУВ, главный научный сотрудник неврологического отделения ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Лебедева Анна Валерьяновна

д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

Магжанов Рим Валеевич

д.м.н., профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава РФ, Уфа

Михайлов Владимир Алексеевич

д.м.н., профессор, руководитель Института нейropsychиатрии, главный научный сотрудник, научный руководитель отделений эпилепсии, нейрореабилитации, нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, профессор кафедры нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Михаловска-Карлова Екатерина Петровна

академик РАЕН, д.ф.н., профессор, приглашённый профессор ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава РФ, заслуженный работник высшей школы РФ, Москва

Морозова Елена Александровна

д.м.н., доцент, заведующая кафедрой детской неврологии имени проф. А.Ю. Ратнера КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ, Казань

Мухин Константин Юрьевич

профессор, д.м.н., руководитель Клиники и Института Детской Неврологии и Эпилепсии им. Святителя Луки, Москва

Суфианов Альберт Акрамович

член-корр. РАН, профессор, д.м.н., главный врач ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава РФ, Тюмень

Усюкина Марина Валерьевна

д.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ НМИЦ ПН им. В.П. Сербского МЗ РФ, Москва

Федин Анатолий Иванович

д.м.н., профессор кафедры неврологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

Холин Алексей Александрович

профессор, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. академика Л.О. Бадаляна педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

Янушевич Олег Олегович

академик РАН, профессор, д.м.н., ректор ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава РФ, Москва

EDITOR-IN-CHIEF

Karlov V.A. — honored scientist of the Russian Federation, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor at the Department of the Neurology, Medical Faculty, Russian University of Medicine, President of the Russian League Against Epilepsy (RLAE), Moscow

DEPUTY CHIEF EDITOR

Vlasov P. N. — MD, PhD, Professor of the Department of Neurology, Russian University of Medicine, Moscow, Russia

MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

Alikhanov A.A.

MD, PhD, Professor, Head of the Radiation Diagnostics Unit, Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Ayvazyan S.O.

MD, PhD, Associate Professor, Department of Neurology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, lead researcher at V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Moscow

Belousova E.D.

MD, PhD, Professor, Chief Researcher, Head of the Department of Psychoneurology and Epileptology of the Veltishchev Scientific Research Clinical Institute of Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Bogdanov E.I.

MD, PhD, Head of the Neurology and Rehabilitation Department, Kazan State Medical University, honored physician of the Republic Tatarstan, Kazan

Burd S.G.

MD, PhD, Professor at the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Vorob'eva O.V.

MD, PhD, Professor at the Department of Nervous Diseases, Institute of the Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Moscow

Guzeva V.I.

Professor, MD, PhD, Head of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Saint Petersburg State Pediatric University, Saint Petersburg

Ermolenko N.A.

MD, PhD, Head of the Neurology Department, Voronezh State Medical University, Voronezh

Zavadenko N.N.

MD, PhD, Head of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics n.a. Academic L.O. Badalyan, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Zaitsev O.S.

MD, PhD, Professor, Senior Research Associate, Head of the Group for Psychiatric Studies, Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery, Moscow

Kalinin V.V.

MD, PhD, Professor, Head of the Department of Exogenic Psychiatric Disorders and Epilepsy, Moscow Research Institute of Psychiatry, branch of the Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology n.a. V.P. Serbsky, Moscow

Kissin M.Y.

MD, PhD, Professor at the Department of Psychiatry and Narcology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg; Head of the Saint-Petersburg Epileptology Centre, Saint Petersburg

Kostyuk G.P.

MD, PhD, Professor, Chief Physician of the «Alexeev Psychiatric Clinical Hospital № 1» of the Moscow Healthcare Department, leading external expert-psychiatrist of the Department of Health of Moscow, Moscow

Kotov S.V.

MD, PhD, Professor, Head of the Department of Neurology, Faculty of Continuous Medical Education, leading research associate of the Neurology Department, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirov, Moscow

Lebedeva A.V.

MD, PhD, Professor at the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Magzhanov R.V.

MD, PhD, Professor at the Department of Neurology, Bashkir State Medical University, Ufa

Mikhailov V.A.

MD, PhD, Professor, Head of the Institute of Neuropsychiatry, Chief Researcher, Scientific Director of the Departments of Epilepsy, Neurorehabilitation, Neurosurgery of the Bekhterev National Medical Research Center, Professor of the Department of Neurosurgery of the Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg

Mikhailovska-Karlova E.P.

Academic of the Russian Academy of Natural Sciences, visiting Professor of the Russian University of Medicine, honored worker of the Higher Education of the Russian Federation, Moscow

Morozova E.A.

MD, PhD, Head of the Pediatric Neurology Department named after professor A.Yu. Ratner, Kazan State Medical University, branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan

Mukhin K.Yu.

MD, PhD, Professor, Head of the St. Luka Clinic and Institute of Child Neurology and Epilepsy, Moscow

Sufianov A.A.

Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Chief Physician, Federal Center of Neurosurgery, Tyumen

Usyukina M.V.

MD, PhD, Professor, leading research associate, V. Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology, Moscow

Fedin A.I.

MD, PhD, Professor at the Department of Neurology, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Holin A.A.

MD, PhD, Professor, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics n.a. Academic L.O. Badalyan, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Yanushevich O.P.

Academic of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Rector of the Russian University of Medicine, Moscow

СОДЕРЖАНИЕ

Appeal to readers <i>V.A. Karlov</i>	Обращение главного редактора к читателям 6 <i>В.А. Карлов</i>
Which terms should be used to describe medications used in the treatment of seizure disorders? An ILAE position paper	Какие термины следует использовать при описании лекарств, используемых при лечении судорожных расстройств? Документ с изложением позиции ILAE – Международной Противозепилептической Лиги 7
Opinion of the expert council of the Russian Antiepileptic League on the terminology for the use of antiepileptic drugs proposed by the World Antiepileptic League <i>V.A. Karlov, O.V. Agranovich, E.D. Belousova, E.I. Bogdanov, S.G. Burd, P.N. Vlasov, V.I. Guzeva, D.V. Dmitrenko, I.A. Zhidkova, A.V. Lebedeva, N.N. Maslova, V.A. Mikhailov, E.A. Morozova, K.Yu. Mukhin, I.G. Rudakova, S.N. Rudenko, A.I. Fedin</i>	Мнение экспертного совета Российской противозепилептической Лиги о терминологии использования противозепилептических препаратов, предложенных Всемирной противозепилептической Лигой 13 <i>В.А. Карлов, О.В. Агранович, Е.Д. Белоусова, Э. И. Богданов, С.Г. Бурд, П.Н. Власов, В.И. Гузева, Д.В. Дмитренко, И.А. Жидкова, А.В. Лебедева, Н.Н. Маслова, В.А. Михайлов, Е. А. Морозова, К.Ю. Мухин, И.Г. Рудакова, С.Н. Руденко, А.И. Федин</i>
<i>Clinical guidelines «Epilepsy and status epilepticus in adults and children», Ministry of Health of the Russian Federation, 2022; Part 1: Terms and definitions</i>	Клинические рекомендации «Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей», МЗ РФ, 2022; ч.1.: Термины и определения 17
Resolution of the meeting of the Expert Council of the Russian Antiepileptic League (March 29, 2024) <i>V.A. Karlov, K.Yu. Mukhin, S.G. Burd, A.V. Lebedeva, E.D. Belousova, N.A. Ermolenko, M.Ya. Kissin, P.N. Vlasov, N.N. Maslova, Ya.A. Truhanskaya, O.V. Globa, L.V. Lipatova, E.A. Morozova, I.G. Rudakova, I.A. Zhidkova, A.V. Markin</i>	Резолюция заседания Экспертного совета Российской Противозепилептической Лиги (29 марта 2024 года) 25 <i>В.А. Карлов, К.Ю. Мухин, С.Г. Бурд, А.В. Лебедева, Е.Д. Белоусова, Н.А. Ермоленко, М.Я. Киссин, П.Н. Власов, Н.Н. Маслова, Я.А. Труханская, О.В. Глоба, Л.В. Липатова, Е.А. Морозова, И.Г. Рудакова, И.А. Жидкова, А.В. Маркин</i>
Clinical and diagnostic criteria of MELAS syndrome. Description of a clinical case <i>S.G. Burd, A.V. Lebedeva, Yu.V. Rubleva, N.V. Pantina, A.V. Yurchenko, M.A. Bogomazova, I.I. Kovaleva, A.P. Efimenko, T.A. Bokitko, I.K. Arjasova, O.A. Polishchuk</i>	Клинико-диагностические критерии MELAS-синдрома. Описание клинического случая 33 <i>С.Г. Бурд, А.В. Лебедева, Ю.В. Рублёва, Н.В. Пантина, А.В. Юрченко, М.А. Богомазова, И.И. Ковалёва, А.П. Ефименко, Т.А. Бокитко, И.К. Арясова, О.А. Полищук</i>
Russian Registry of Pregnancy and Epilepsy: results and prospects <i>A.V. Yakunina, D.V. Dmitrenko, P.N. Vlasov, I.V. Larina, I.V. Ponomareva, E.B. Efimkova, A.V. Moskvicheva-Arsenteva, A.N. Goroshkin, A.S. Chesnokova</i>	Российский регистр беременности и эпилепсии: итоги и перспективы 44 <i>А.В. Якунина, Д.В. Дмитренко, П.Н. Власов, И.В. Ларина, И.В. Пономарева, Е.Б. Ефимкова, А.В. Москвичева-Арсентьева, А.Н. Горошкин, А.С. Чеснокова</i>
Use of zonisamide in the treatment of epilepsy <i>A.V. Lebedeva, I.I. Kovaleva, Yu.V. Rubleva, N.V. Pantina, A.V. Yurchenko, S.G. Burd</i>	Применение зонисаида в лечении эпилепсии 51 <i>А.В. Лебедева, И.И. Ковалёва, Ю.В. Рублёва, Н.В. Пантина, А.В. Юрченко, С.Г. Бурд</i>
Abstracts of reports of the All-Russian scientific and practical conference «Epilepsy and paroxysmal conditions as an interdisciplinary problem», Moscow, February 13, 2024	Тезисы докладов Всероссийской научно-практической конференции «Эпилепсия и пароксизмальные состояния как междисциплинарная проблема», Москва, 13 февраля 2024 г. 64
For the anniversary of Guzeva V.I.	К юбилею Гузевой В.И. 78



Обращение главного редактора журнала
«Эпилепсия и пароксизмальные состояния
под руководством В.А. Карлова»,
Президента Российской Противоэпилептической Лиги,
члена-корреспондента РАН,
заслуженного деятеля науки РФ, профессора,
д.м.н. Карлова Владимира Алексеевича

Глубокоуважаемые коллеги, дорогие друзья!



Прежде всего хочу всех поздравить с выходом очередного номера журнала «Эпилепсия и пароксизмальные состояния под руководством проф. В.А. Карлова», посвященного разнообразной тематике.

На Вашем столе второй номер журнала за 2024 год, в котором мы начинаем последовательно публиковать разделы клинических рекомендаций «Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей» (2022), в частности – это крайне важные основополагающие определения и термины, позволяющие коллегам говорить на одном языке в соответствии с современной трактовкой понятий. В продолжение этой темы Вашему вниманию предлагаются критический анализ и мнение ведущих специалистов-эпилептологов по вопросу приемлемости на современном этапе предложения ИАЕ положения о противоприступных препаратах. Авторы статьи аргументированно отстаивают общеупотребимое в РФ понятие противоэпилептических препаратов (ПЭП).

В наш век стремительных изменений в диагностике и терапии эпилепсии большое значение имеет доступность самых современных ПЭП, поэтому Резолюция Экспертного совета Российской Противоэпилептической Лиги будет способствовать широкому клиническому внедрению таких препаратов, как «Вигабатрин» (Инфира®) и «Сультиам» (Талопса®).

Две статьи коллектива авторов посвящены клинико-диагностическим характеристикам MELAS-синдрома с собственным описанием клинического случая и применению препарата зонисамид в терапии эпилепсии. Статья по ведению российского регистра беременности и эпилепсии подводит определенные итоги по проблеме терапии эпилепсии во время беременности у пациенток РФ и намечает перспективы дальнейших исследований.

Также в номере опубликованы тезисы докладов Всероссийской научно-практической конференции «Эпилепсия и пароксизмальные состояния как междисциплинарная проблема» от 13.02.2024, посвященной Международному дню борьбы с эпилепсией.

Приглашаем авторов к активному сотрудничеству в журнале «Эпилепсия и пароксизмальные состояния под руководством проф. В.А. Карлова» и будем рады Вашим критическим замечаниям и пожеланиям.

Приглашаем авторов к активному сотрудничеству в журнале «Эпилепсия и пароксизмальные состояния под руководством проф. В.А. Карлова» и будем рады Вашим критическим замечаниям и пожеланиям.

Главный редактор журнала Российской Противоэпилептической Лиги
«Эпилепсия и пароксизмальные состояния под руководством В.А. Карлова», Президент Российской Противоэпилептической Лиги, член-корр. РАН, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор кафедры неврологии лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России

Карлов В.А.

Какие термины следует использовать при описании лекарств, используемых при лечении судорожных расстройств? Документ с изложением позиции ILAE – Международной Противоэпилептической Лиги

РЕЗЮМЕ Касательно судорожных расстройств в течение многих лет использовалось множество терминов, таких как «противоэпилептический», «противоприступный», а также термин «противосудорожный». Терминология важна, так как использование нечетко отображающих механизм действия определенных методов лечения может привести к неправильному пониманию их эффектов и неправильному использованию. В настоящей позиционной статье использовался дельфийский метод для разработки рекомендаций по англоязычной терминологии, применимой к фармакологическим средствам для лечения судорожных расстройств. Рабочая группа пришла к единогласному выводу, что эти средства должны называться «противоприступными препаратами». Это выражение/этот термин точно отражает их преимущественно симптоматический эффект против приступов и уменьшает вероятность того, что у практикующих врачей, пациентов или иных лиц, осуществляющих уход, возникнут необоснованные ожидания или неправильное понимание реального действия этой группы препаратов. Само слово «противоприступный» в описании этих препаратов не исключает их возможного благоприятного воздействия на само течение заболеваний или сопутствующих эпилепсиям патологий, которые, в том числе, являются последствиями приступов, во всех тех случаях, когда эти благоприятные эффекты могут быть объяснены исключительно за счет подавления приступов. Общеизвестно, что другие методы лечения, в основном находящиеся на данный момент в стадии разработки, могут оказывать прямое благоприятное воздействие на основное заболевание и/или его развитие, оказывая «противоэпилептическое»/«противоэпилептогенное» или «изменяющее/модифицирующее заболевание» действие. Поэтому необходимо разработать более точную терминологию для точного описания этих механизмов/методов лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: противоприступные препараты, противоэпилептические лекарства, терминология, рекомендации

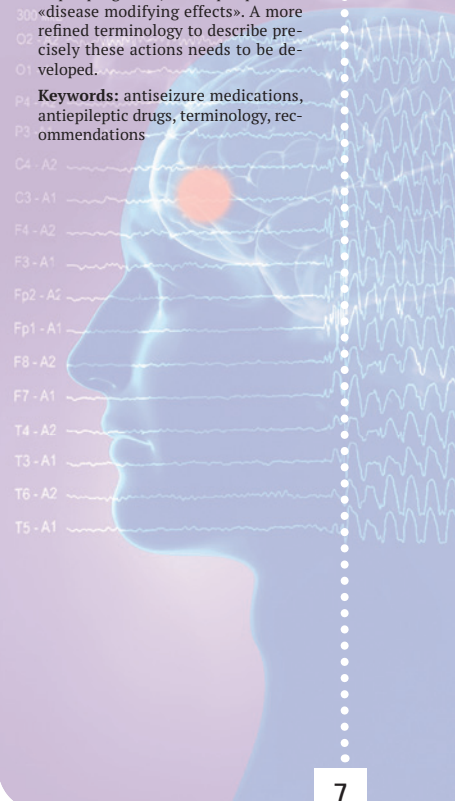
Ключевые моменты

- Терминология, используемая для описания методов лечения, должна точно отражать природу их основного действия.
- Поскольку лекарства, используемые в настоящее время для лечения приступов, оказывают симптоматическое действие против приступов, их следует называть «противоприступными препаратами».
- Термин «противоэпилептическое средство» не исключает возможности подавления приступной активности, оказывающего благоприятное влияние на течение заболевания и сопутствующие заболевания, возникающие в результате последующих последствий приступов.

Original article: Perucca E, French JA, Aljandeel G, Balestrini S, Braga P, Burneo JG, Felli AC, Cross JH, Galanopoulou AS, Jain S, Jiang Y, Kälviäinen R, Lim SH, Meador KJ, Mogal Z, Nabbout R, Sofia F, Somerville E, Sperling MR, Triki C, Trinka E, Walker MC, Wiebe S, Wilmschurst JM, Wirrell E, Yacubian EM, Kapur J. Which terms should be used to describe medications used in the treatment of seizure disorders? An ILAE position paper. *Epilepsia*. 2024 Mar; 65 (3): 533–541. <https://doi.org/10.1111/epi.17877>.

Abstract. Historically, medications used in the treatment of epilepsy have been referred to by a variety of terms, such as «antiepileptic», «anticonvulsant», or «antiseizure». Terminology is important, because using terms which do not reflect accurately the action of specific treatments may result in misunderstanding of their effects and inappropriate use. The present ILAE position paper used a Delphi approach to develop recommendations on the terminology applicable to pharmacological agents currently approved for the treatment of seizure disorders. There was consensus that these medications should be collectively named as «antiseizure medications» (ASMs). This term reflects accurately their primarily symptomatic effect against seizures, and reduces the possibility of health-care practitioners, patients or caregivers having undue expectations, or an incorrect understanding of the real action of these medications. The term «antiseizure» to describe these agents does not exclude the possibility of beneficial effects on the course of the disease and comorbidities that result from downstream effects of seizures, whenever these effects can be explained solely by suppression of seizure activity. It is acknowledged that other treatments, mostly under development, can exert direct favorable actions on the underlying disease or its progression, by having «antiepileptogenic», «antiepileptic» or «disease modifying effects». A more refined terminology to describe precisely these actions needs to be developed.

Keywords: antiseizure medications, antiepileptic drugs, terminology, recommendations



- Необходимо разработать уточненную терминологию для описания методов лечения, в основном изучаемых, которые оказывают прямое (не связанное с приступами) воздействие на основной патологический процесс, приводящий к приступам или прогрессированию заболевания.

Введение

С тех пор как в 1857 году сэр Чарльз Локок дал первое описание клинической эффективности бромида натрия, используемого в то время для контроля эпилептических приступов у женщин, страдающих от эпилепсии, появилось более 40 препаратов для лечения приступов и ассоциированных нарушений [1, 2]. Исторически эти препараты сразу же называли, используя различные термины: «противоэпилептический», «противосудорожный» и «противоприступный». Названия имеют значение, и использование некоторых из них в некоторых случаях серьезно критиковалось. Например, использование слова «противосудорожный» для всех этих препаратов совершенно неправильно, так как не все приступы судорожные [3]. Также термин «Противоэпилептический препарат» (ПЭП), до сих пор широко используемый, не является верным [3–5], так как современные препараты являются симптоматическими, то есть они подавляют симптомы (приступы), но не продемонстрировали до сих пор активности против непосредственно самого заболевания, т.е. эпилепсии [6–7]. Также в качестве аргументов против термина «противоэпилептический» приводится следующий довод: термин имеет стигматизирующий оттенок, т.е. он может быть воспринят как враждебный в отношении «эпилептиков», то есть людей, страдающих от эпилепсии [3]. Важность отказа от ярлыка «противоэпилептический» была показана еще десять лет назад в статье «Epilepsies Across the Spectrum» («Весь спектр эпилепсий»), опубликованная влиятельным Институтом Медицины США, в котором постоянно использовался термин «противоприступные препараты» [8]. В последние годы в медицинской литературе все чаще и чаще используются термины «противоприступные препараты» и «противоприступные лекарственные средства» [4–5]. В нынешнюю эпоху использование этимологически корректной этимологии становится особенно важным, когда сейчас продолжают усиливаться усилия по определению и разработке новых методов лечения, которые не оказывают только симптоматического эффекта, подавляя приступы, но, напротив, могут эффективно устранять основную патофизиологическую проблему, вызывающую эпилепсию, предотвращая возникновение эпилепсии и/или изменять ее течение [9–11].

Основываясь на предыдущих данных, Международная Противоэпилептическая Лига (ILAE) сочла необходимым составить данное руководство по использованию соответствующей терминологии для описания методов лечения, доступных в настоящее время или тех, которые станут доступными в ближайшем будущем. Настоящий документ содержит позицию Целевой Группы по Английской Номенклатуре ILAE,

применяемой к фармакологическим методам лечения, оказывающим симптоматическое действие при приступах.

Методы

Согласие по рекомендуемой терминологии было достигнуто с использованием модифицированного Дельфийского метода [12]. В состав группы экспертов вошли все 16 членов Целевой Группы по Английской Номенклатуре ILAE, назначение этой группы было одобрено Исполнительным Комитетом ILAE в консультации с сопредседателями Целевой группы – Emilio Perucca и Jacqueline A. French. В состав группы экспертов входили представители всех регионов ILAE, Международного бюро по эпилепсии (IBE), а также специалисты в области клинической и фундаментальной науки.

Для доработки ключевых положений данного документа также был использован итеративный подход. Во-первых, набор из 16 заявлений, подготовленных сопредседателями Целевой группы по английской номенклатуре и сформулированных таким образом, чтобы соответствовать поставленной задаче, был представлен в виде электронного отчета членам группы экспертов, которым была предоставлена возможность предложить дополнительные заявления. На данном этапе также было выдвинуто два дополнительных отчета-заявления, в результате чего общее их число достигло 18. Затем каждому участнику дискуссии отправлялась ссылка на каждый отчет-заявление в электронном виде, причем ответы были анонимными. Участники оценивали каждое из утверждений по 9-балльной шкале Лайкерта от 1 («категорически не согласен») до 9 («полностью согласен») с возможностью оценивать «без суждений», чтобы отобразить отсутствие мнения по тому или иному вопросу. Участникам дискуссии была также предоставлена возможность высказать свои замечания, особенно если они не были согласны с концепцией, выраженной в заявлениях, или с их формулировками. Согласно заранее определенной процедуре, утверждения, получившие медианную оценку 3 или менее без несогласованности (определяемую как >25% участников дискуссии, оценивших на 7 баллов или выше), такие утверждения должны считаться недействительными. Утверждения с медианными оценками от 7 и выше без несогласованности (определяется как >25% участников дискуссии, оценивших данный пункт на 3 или ниже) были приняты к рассмотрению. Заявления с медианными оценками 4–7 или те, которые демонстрируют несогласованность, были рассмотрены сопредседателями, переформулированы на основе отзывов, полученных участниками дискуссии, и повторно представлены для второго этапа оценки. Пункты, по которым было достигнуто согласия после второго этапа оценки, пересматривались сопредседателями на основе любых полученных дополнительных комментариев, но никаких подобных решений не потребовалось, так как согласие было достигнуто по всем 18 элементам в конце второго этапа оценки. Окончательные заявления и соответствующие оценки (табл. 1) послужили основой

Перечень утверждений в их окончательной (утвержденной) редакции

Номер утверждения	Утверждение (процент согласия)
1	Термины, используемые для описания классов терапевтических средств, должны максимально хорошо отражать природу их основного терапевтического действия (100%).
2	Термины, используемые для описания классов терапевтических средств, имеют последствия, включая потенциальные ассоциации со стигматизацией в отношении того, как их использование воспринимается медицинскими работниками, пациентами и широкой общественностью. Таким образом, при выработке рекомендаций относительно применимой терминологии следует учитывать мнения различных заинтересованных сторон (100%).
3	Большинство лекарств, используемых в настоящее время для лечения эпилепсии, оказывают свое действие путем подавления симптомов эпилепсии (приступов) и одобрены на основании доказательств симптоматического воздействия на приступную активность, и поэтому термин «противоприступное средство» является наиболее подходящим термином для описания лекарств, которые изменяют или подавляют симптомы приступа, либо у лиц с эпилепсией или у лиц с симптоматическими приступами (87%).
4	Точно так же, как правильно использовать термин «противоприступные препараты» для описания лекарств, которые действуют главным образом путем подавления приступов, уместно сказать, что такие лекарства обладают противоприступным действием или противоприступными эффектами (87%).
5	Термин «противоэпилептический препарат» не рекомендуется применять к препарату, который подавляет симптом приступа и только косвенно (через подавление приступа) может влиять на основное заболевание (эпилепсию) или сопутствующие заболевания (94%).
6	Термин «противоэпилептический препарат» следует зарезервировать для препаратов, которые, как было продемонстрировано, оказывают прямое влияние на течение эпилепсии, вероятность развития эпилепсии или вероятность развития более тяжелой формы эпилепсии (94%).
7	Термины «противоприступный препарат» и «противоэпилептический препарат» не являются взаимоисключающими (80%).
8	Необходимо понимать, что медикаментозное лечение, которое изменяет симптомы приступа, обеспечивая контроль над приступами (включая подавление эпилептических разрядов на ЭЭГ), может положительно влиять на другие показатели, такие как когнитивное развитие и, возможно, восприимчивость к дальнейшим приступам (93%).
9	Использование термина «противоэпилептический» при упоминании подобных препаратов может ввести в заблуждение людей с эпилепсией, лиц, осуществляющих уход за ними, непрофессионалов и некоторых медицинских работников, заставив их верить, что эти препараты лечат заболевание и что исчезновение симптомов обязательно может сигнализировать об исчезновении основного заболевания (88%).
10	Применение термина «противоприступный» к методам лечения, оказывающим симптоматический эффект, не исключает, что те же самые методы лечения могут оказывать дополнительное воздействие на лежащую в основе эпилепсию, эпилептогенные процессы или сопутствующие заболевания. Например, лекарственное средство может оказывать противоприступное действие и оказывать независимое влияние на эпилептогенез (80%).
11	Когда речь идет о методах лечения, используемых при лечении эпилептических приступов, термин «противоприступный» может быть пояснительным на английском языке, а включение термина «эпилептический» при описании эффекта лекарств добавляет ненужной избыточности. В других языках, возможно, потребуется сохранить термин «эпилептический», что может оправдать рекомендацию формулировки «анти- (эпилептический, факультативный термин) припадок» (94%).
12	Чтобы свести к минимуму возможное непонимание в английском языке, термин «приступ» предпочтительно использовать для обозначения «эпилептических приступов». В других языках термин «эпилептические припадки» может использоваться по мере необходимости (94%).
13	Аббревиатура в английском от «antiseizure drugs» – ASDs, является также широко используемой аббревиатурой для обозначения расстройства аутистического спектра. Таким образом, предпочтительным выбором (93%) являются «antiseizure medicines» (ASMs) или «antiseizure medications» (ASMs).
14	«Лекарственное средство» (medication) более конкретно относится к терапевтическим продуктам, тогда как «medicine» используется для обозначения как науки о лечении заболеваний, так и собственно средств, используемых для лечения болезней (93%).
15	Хотя в компетенцию Целевой группы входит выработка рекомендаций относительно англоязычных терминов, Целевая группа понимает, что вопрос терминологии имеет высокую актуальность на всех языках (100%).
16	Региональные и национальные заинтересованные стороны в рамках организации Международной лиги борьбы с эпилепсией (ILAE) следует поощрять к принятию надлежащих мер для решения проблемы и вынесению рекомендаций относительно адекватной терминологии, которая должна применяться на их местном языке (языках), принимая во внимание конкретный социальный и культурный контекст и необходимость широкого участия заинтересованных сторон (93%).



Номер утверждения	Утверждение (процент согласия)
17	Среди препаратов с противоположным эффектом группировка и присвоение названий в соответствии с их основным механизмом действия были бы дальнейшим шагом к потенциальной клинической пользе (например, помогли бы клиницисту разработать рациональную политерапию), принимая во внимание их частое клиническое применение при других, не связанных состояниях (80%).
18	Несмотря на то, что это выходит за рамки данной целевой группы, и для того, чтобы помочь непрофессионалам понять алгоритмы лечения эпилепсии, аналогичные соображения могут быть применимы к методам лечения, отличным от медикаментозных (например, хирургическое вмешательство, стимуляция, диета); после определения их механизма действия и/или воздействия они должны быть включены в соответствующее «противоэпилептические», «противоэпилептические» ¹ или другие категории лечебной направленности (93%).

для подготовки первоначальной версии согласованного документа, который был представлен Исполнительному комитету ILAE для общего утверждения концепции и содержания данного документа.

После критического обзора Исполнительным Комитетом документ был отправлен в журнал для экспертной оценки и одновременно размещен на веб-странице ILAE сроком на 2 месяца для оценки общественности. В течение этого периода неоднократно запрашивались комментарии от сообщества эпилептологов по всему миру. В общей сложности был получен 191 комментарий. Все комментарии были рассмотрены и соответствующим образом включены в рукопись отдельной специальной целевой группой. Затем переработанная статья была передана Исполнительному Комитету для окончательного утверждения перед повторной отправкой в журнал. Все авторы приняли [эту] окончательную версию. Более подробная информация о процедуре публикации документов с изложением позиции доступна на сайте ILAE (<https://www.ilae.org/files/dmfile/publication-procedures-for-ilae-reports-14-july-2022.pdf>).

Рекомендации

«Противоэпилептическое средство» как предпочтительный термин для обозначения лекарств, оказывающих симптоматическое действие

Внутри группы экспертов было достигнуто согласие, что большинство лекарств, используемых в настоящее время для лечения эпилепсии, оказывают свое действие путем подавления симптомов (приступов). Фактически эти лекарства были одобрены регулирующими органами исключительно на основании доказательств симптоматического воздействия на приступную активность. Таким образом, термин «противоэпилептический» является наиболее подходящим для описания всех этих препаратов. Эксперты сочли, что термин «противоэпилептический» («antiseizure») является достаточно толковым в английском языке и что включение термина «эпилептический» («epileptic») при описании действия подобных лекарств на этом языке является излишним.

«Приступы» против «эпилептических приступов»

Хотя термин «приступ» («seizure») в английском языке используется в основном в контексте эпилептических приступов («epileptic seizures» в оригинальном

тексте статьи), тот же самый термин одновременно применяется в отношении психогенных неэпилептических приступов (ПНЭП), на данный момент переименованных в функциональные/диссоциативные приступы («functional/dissociative seizures» FDS) – ФДП. ПНЭП/ФДП – пароксизмальные феномены, которые могут быть спутаны с эпилептическими приступами. Однако их нейробиология различна и, вероятно, отражает сложную эпизодическую дисфункцию мозговой сети, не связанную с эпилептической активностью [13]. Вначале Группа по номенклатуре предложила оставить термины «приступы» предпочтительно для обозначения эпилептических припадков, но отзывы общественности показали, что согласия по этому предложению достичь не удалось. Следовательно, после дальнейших консультаций с членами ILAE, включая Целевую группу ILAE по ФДП, было решено, что термин «приступ» может также применяться к неэпилептическим явлениям. Когда термин «приступ» описывает ПНЭП/ФДП, контекст должен четко отличать эти явления от эпилептических приступов, чтобы снизить риск путаницы.

Противоэпилептические препараты подавляют эпилептические приступы, модулируя нейрональное возбуждение, воздействуя на рецепторы, ионные каналы и другие молекулы. Эти виды активности связывают их с нейробиологией эпилептических припадков как с проявлениями аномальной чрезмерной или синхронной нейрональной активности в головном мозге [14]. Применительно к этим лекарствам термин «противоэпилептическое средство» относится к эпилептическим припадкам. Из-за комплексной фармакологии противоэпилептические препараты могут быть также эффективны и при других назначениях, например при невропатической боли, психиатрических расстройствах или мигрени.

Диагноз ПНЭП/ФДП не является основанием для применения противоэпилептических препаратов, если только эпилептические приступы не сопутствуют ФДП. Хорошо зарекомендовавшие себя методы лечения ПНЭП/ФДП состоят из хорошо структурированного разъяснения диагноза, психообучения, психологической терапии и, иногда, антидепрессантов или других психоактивных препаратов (включая определенные противоэпилептические препараты), которые направлены на лечение расстройств настроения и/или тревожности [15-16].

Проблема английского языка. Термины «medication», «medicine» и «drug»

Целевая группа также обсудила эти термины. «Medication» в английском языке относится только к терапевтическим продуктам, тогда как «medicine» используется для обозначения как науки о лечении симптомов/заболеваний, так и продуктов, используемых для лечения этих состояний. Это может оправдать предпочтение термина «противоэпилептическое лекарственное средство», хотя в данном контексте и «medication», и «medicine» могут использоваться взаимозаменяемо. Однако использование слова «drug» не рекомендовано, так как аббревиатура от «antiseizure drug» – ASD совпадает с таковой от Autism Spectrum Disorder – ASD. Также в кардиологии есть схожая аббревиатура – atrial septal defect – ASD.

Когда должен быть использован термин «противоэпилептический»?

Использование термина «противоэпилептический» не рекомендуется при описании лекарственных препаратов, оказывающих исключительно симптоматическое действие. Целевая группа признала, что лекарство, которое изменяет симптомы приступа, обеспечивая контроль над приступами (включая подавление эпилептических электроэнцефалографических разрядов ЭЭГ), может оказывать косвенный благоприятный эффект на другие последствия, такие как когнитивные способности, и, возможно, дальнейшую восприимчивость к припадкам. Однако любое такое благоприятное воздействие на основное заболевание может быть исключительно следствием подавления симптомов. Фактически использование термина «противоэпилептический» в данной ситуации может ввести в заблуждение людей с эпилепсией, как и лиц, осуществляющих уход за ними, непрофессионалов и медицинских работников, заставив их поверить, что эти лекарства лечат нечто большее, чем просто симптомы заболевания, и что исчезновение симптомов обязательно может сигнализировать об исчезновении основного заболевания.

Целевая группа первоначально предложила зарезервировать термин «противоэпилептический» для лекарств, которые, как было продемонстрировано, непосредственно влияют на течение эпилепсии, вероятность развития эпилепсии или вероятность развития более тяжелой формы эпилепсии. Однако, основываясь на отзывах, полученных в ходе консультаций с общественностью, Целевая группа согласилась с тем, что использование термина «противоэпилептический» нежелательно из-за последствий, связанных со стигматизацией, и возможности того, что этот термин может быть неверно истолкован как означающий «против человека, страдающего эпилепсией». Этот термин также может привести к путанице с более ранней литературой, где термин «противоэпилептический» применялся к лекарствам, оказывающим симптоматическое действие на приступы.

Применение термина «противоэпилептическое средство» к методам лечения, оказывающим симптоматический эффект, не исключает, что те же самые методы лечения могут, кроме того, оказывать прямое воздействие на лежащую в основе эпилепсию, эпилептогенные процессы или сопутствующие заболевания. Например, лекарственное средство может оказывать противоположное действие и оказывать независимое влияние на эпилептогенез. Следовательно, «противоэпилептическое» и «противоэпилептическое» (или любой другой термин, выбранный для обозначения методов лечения, оказывающих прямое воздействие на течение заболевания) не следует рассматривать как взаимоисключающие. Предоставление рекомендаций по терминологии, которая должна использоваться для лечения, не являющегося чисто симптоматическим, выходит за рамки цели настоящей статьи.

Применение к нефармакологическому лечению

Кроме того, следует использовать соответствующую терминологию для описания не только фармакологических методов лечения (медикаментов), но и действий других терапевтических методов, таких как хирургия, нейростимуляция и диета. Однако предоставление конкретных рекомендаций по этой теме выходит за рамки цели данной статьи.

Специфические языковые проблемы

Хотя в компетенцию нашей целевой группы входила разработка рекомендаций по англоязычной терминологии, мы понимаем, что необходимо приложить аналогичные усилия для разработки правильной терминологии на всех других языках. Соответственно, ILAE поощряет разработку на региональном и национальном уровнях соответствующей терминологии на языках, отличных от английского, учитывая конкретный социальный и культурный контекст и необходимость участия широких заинтересованных сторон.

Обсуждение и выводы

Термины, используемые для описания болезней и их лечения, имеют важные медицинские и социальные последствия. Это особенно верно, когда имеешь дело с такими заболеваниями, как эпилепсия, которые обычно ассоциируются с неправильным восприятием, предрассудками и стигматизацией, и на все это может повлиять то, как конкретные термины интерпретируются профессионалами здравоохранения, пациентами и общественностью в целом [17]. Соответственно, рекомендации, касающиеся конкретной терминологии, должны приниматься в консультации со всеми заинтересованными сторонами. Настоящий документ с изложением позиции был разработан с привлечением специалистов здравоохранения с различным опытом и живущих в различных географических точках, а так-



же представителей ИВЕ, ведущей непрофессиональной организации, представляющей людей с эпилепсией. Этот документ также включает отзывы, полученные в ходе общественных консультаций с членами сообществ ИАЕ и ИВЕ. В идеале терминология, используемая для описания терапевтических средств, должна точно отражать природу их основного действия. Исходя из этого принципа, лекарственные препараты, используемые в настоящее время при лечении эпилепсии, должны быть коллективно описаны термином «противоприсупные препараты» или «анти-присупные препараты», которые могут использоваться взаимозаменяемо, хотя для простоты может использоваться термин без дефиса. Этот термин, который в последние годы используется все чаще [5], точно отражает преимущественно симптоматический эффект этих препаратов против судорог и уменьшает вероятность того, что у практикующих врачей, пациентов или лиц, осуществляющих уход, возникнут неоправданные ожидания или неправильное понимание реального действия этих лекарств. Эти лекарственные препараты могут быть дополнительно категоризованы путем классификации их в соответствии с их молекулярным механизмом (механизмами) действия, который может иметь отношение к их рациональному клиническому применению [18–19]. Следует отметить, что термин «противоприсупное средство» для описания этих средств не исключает возможности благоприятного влияния на течение заболевания и связанные с ним сопутствующие патологии, при условии, что эти благоприятные эффекты могут быть объяснены исключительно подавлением приступной активности. Например, быстрое достижение контроля над приступами у детей с эпилептическими энцефалопатиями часто благоприятно сказывается на когнитивных результатах. Этот эффект можно объяснить прекращением эпилептических разрядов и их последующим повреждающим воздействием на развивающийся мозг [20]. Признается возможность того, что некоторые методы лечения оказывают или будут оказывать прямое благоприятное воздействие на основное заболевание или его прогрессирование. Одним из примеров методов лечения, нацеленных на основную патофизиологию, являются иммунотерапии, используемые для лечения аутоиммунно-ассоциированных приступов, которые часто плохо реагируют на обычные противоприсупные препараты [21].

Основное внимание в настоящем позиционном документе уделяется предоставлению рекомендаций по терминологии, которая должна применяться к методам лечения, оказывающим симптоматическое действие при судорогах. Продолжаются обширные доклинические и клинические исследования с целью разработки инновационных методов лечения, нацеленных на основное заболевание. Эти методы лечения могли бы успешно достичь эффектов, которые часто описываются такими терминами, как «противоэпилептогенный», «модифицирующий заболевание» или другими. Рекомендации относительно того, какие термины следует использовать для описания этих механизмов и как следует определять соответствующую терминологию, будут предоставлены ИАЕ в надлежащее время.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brodie M.J. Antiepileptic drug therapy the story so far. *Seizure*. 2010; V. 19 (10): 650–655. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2010.10.027>.
2. Perucca E. Antiepileptic drugs: evolution of our knowledge and changes in drug trials. *Epileptic Disord*. 2019 Aug 1; 21 (4): 319–329. <https://doi.org/10.1684/epd.2019.1083>.
3. Bhalla D, Ross S, Loftalinezhad E, Kapoor S, Heng LK, Raingsey PP, et al. Anti-epileptic drugs: is terminology appropriate? A change might be needed. *Neurol Asia*. 2015; 20 (2): 117.
4. Somerville E. Comments on Dhevender Bhalla et al. «Anti-epileptic drugs: is terminology appropriate: a change might be needed». *Neurol Asia*. 2015; 20 (2): 119.
5. French JA, Perucca E. Time to Start Calling Things by Their Own Names? The Case for Antiseizure Medicines. *Epilepsy Curr*. 2020 Mar; 20 (2): 69–72. <https://doi.org/10.1177/1535759720905516>.
6. Temkin NR. Antiepileptogenesis and seizure prevention trials with antiepileptic drugs: meta-analysis of controlled trials. *Epilepsia*. 2001 Apr; 42 (4): 515–24. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.28900.x>.
7. Löscher W, Klein P. The Pharmacology and Clinical Efficacy of Antiseizure Medications: From Bromide Salts to Cenobamate and Beyond. *CNS Drugs*. 2021 Sep; 35 (9): 935–963. <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00827-8>.
8. Strawbridge L.M., Schultz A.M., Liverman C.T., England M.J. *Epilepsy across the spectrum: Promoting health and understanding*. National Academies Press, 2012.
9. Trinko E, Brigo F. Antiepileptogenesis in humans: disappointing clinical evidence and ways to move forward. *Curr Opin Neurol*. 2014 Apr; 27 (2): 227–35. <https://doi.org/10.1097/WCO.000000000000067>.
10. Galanopoulou AS, Löscher W, Lubbers L, O'Brien TJ, Staley K, Vezzani A, D'Ambrosio R, White HS, Sontheimer H, Wolf JA, Twyman R, Whitemore V, Wilcox KS, Klein B. Antiepileptogenesis and disease modification: Progress, challenges, and the path forward-Report of the Preclinical Working Group of the 2018 NINDS-sponsored antiepileptogenesis and disease modification workshop. *Epilepsia Open*. 2021 Jun; 6 (2): 276–296. <https://doi.org/10.1002/epi4.12490>.
11. Löscher W, Klein P. New approaches for developing multi-targeted drug combinations for disease modification of complex brain disorders. Does epilepsy prevention become a realistic goal? *Pharmacol Ther*. 2022 Jan; 229: 107934. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107934>.
12. Dalkey N, Helmer O. An experimental application of the DELPHI method to the use of experts. *Management Science*. 1963; 9: 458–467. <https://doi.org/10.1287/mnsc.9.3.458>.
13. Popkirov S, Asadi-Pooya AA, Duncan R, Gigineishvili D, Hingray C, Miguel Kanner A, LaFrance WC Jr, Pretorius C, Reuber M. The aetiology of psychogenic non-epileptic seizures: risk factors and comorbidities. *Epileptic Disord*. 2019 Dec 1; 21 (6): 529–547. <https://doi.org/10.1684/epd.2019.1107>.
14. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J Jr. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005 Apr; 46 (4): 470–2. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x>.
15. Lopez MR, LaFrance WC. Treatment of Psychogenic Nonepileptic Seizures. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2022 Aug; 22 (8): 467–474. <https://doi.org/10.1007/s11910-022-01209-3>.
16. Gaskell C, Power N, Novakova B, Simmonds-Buckley M, Reuber M, Kellert S, Rawlings GH. A meta-analytic review of the effectiveness of psychological treatment of functional/dissociative seizures on non-seizure outcomes in adults. *Epilepsia*. 2023 Jul; 64 (7): 1722–1738. <https://doi.org/10.1111/epi.17626>.
17. Kim HD, Kang HC, Lee SA, Huh K, Lee BI. Changing name of epilepsy in Korea; cerebroelectric disorder: my epilepsy story. *Epilepsia*. 2014 Mar; 55 (3): 384–6. <https://doi.org/10.1111/epi.12516>.
18. Brodie MJ, Covanis A, Gil-Nagel A, Lerche H, Perucca E, Sills GJ, White HS. Antiepileptic drug therapy: does mechanism of action matter? *Epilepsy Behav*. 2011 Aug; 21 (4): 331–41. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.05.025>.
19. Margolis JM, Chu BC, Wang ZJ, Copher R, Cavazos JE. Effectiveness of antiepileptic drug combination therapy for partial-onset seizures based on mechanisms of action. *JAMA Neurol*. 2014 Aug; 71 (8): 985–93. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.808>.
20. Scheffer IE, Liao J. Deciphering the concepts behind «Epileptic encephalopathy» and «Developmental and epileptic encephalopathy». *Eur J Paediatr Neurol*. 2020 Jan; 24: 11–14. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2019.12.023>.
21. Gillinder L, Britton J. Autoimmune-Associated Seizures. *Continuum (Minneapolis)*. 2022 Apr 1; 28 (2): 363–398. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001079>.

Мнение экспертного совета Российской Противозепилептической Лиги о терминологии использования противозепилептических препаратов предложенных Всемирной Противозепилептической Лигой

В.А. КАРЛОВ, О.В. АГРАНОВИЧ, Е.Д. БЕЛОУСОВА, Э. И. БОГДАНОВ, С.Г. БУРД, П.Н. ВЛАСОВ, В.И. ГУЗЕВА, Д.В. ДМИТРЕНКО, И.А. ЖИДКОВА, А.В. ЛЕБЕДЕВА, Н.Н. МАСЛОВА, В.А. МИХАЙЛОВ, Е. А. МОРОЗОВА, К.Ю. МУХИН, И.Г. РУДАКОВА, С.Н. РУДЕНКО, А.И. ФЕДИН

РЕЗЮМЕ Экспертный совет в составе: Президента Российской Противозепилептической Лиги, профессора В.А. Карлова, профессора О.В. Аграновича, профессора Е.Д. Белоусовой, профессора Э.И. Богданова, профессора С.Г. Бурда, профессора П.Н. Власова, профессора В.И. Гузевой, профессора Д.В. Дмитренко, профессора И.А. Жидковой, профессора А.В. Лебедевой, профессора Н.Н. Масловой, профессора В.А. Михайлова, профессора Е.А. Морозовой, профессора К.Ю. Мухина, профессора И.Г. Рудаковой, профессора С.Н.Руденко и профессора А.И. Федина провел обсуждение терминологии использования противозепилептических препаратов, предложенных Всемирной Противозепилептической Лигой. Статья предлагает читателям результаты данного обсуждения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: противоприступные препараты, противозепилептические лекарства, терминология, рекомендации, экспертный совет Российской Противозепилептической Лиги

» **Для цитирования:** Карлов В.А., Агранович О.В., Белоусова Е.Д., Э.И. Богданов, Бурд С.Г., Власов П.Н., Гузева В.И., Д.В. Дмитренко, Жидкова И.А., Мухин К.Ю., Д.В., Лебедева А.В., Маслова Н.Н., Михайлов В.А., Морозова Е.А., Рудакова И.Г. Руденко С.Н., Федин А.И. Мнение экспертного совета Российской Противозепилептической Лиги о терминологии использования противозепилептических препаратов предложенных Всемирной Противозепилептической Лигой. Эпилепсия и пароксизмальные состояния под руководством В.А. Карлова. 2024; 2 (2): 13–16. <https://doi.org/10.34707/EpiKar.2024.2.2.001>.

Всем членам экспертного совета был представлен оригинал статьи «**Which terms should be used to describe medication used in the treatment of seizure disorders? An ILAE position paper**» и перевод данной статьи.

Все эксперты выступили со своими предложениями по использованию терминологии в отношении обозначения противозепилептических (принятый на сегодняшний день термин в РФ) препаратов.

Мнение экспертов в отношении принятия терминов разделилось. Часть экспертов согласилась, что термин «противосудорожные препараты» абсолютно неверный и недопустим, так как не каждый приступ является судорожным. При этом, по мнению других экспертов, ситуация в первую очередь связана с историей терминов. Термин «противоприступный» не очень соответствует содержанию и имеет более широкий характер (приступы при мигрени, сердечные приступы и т.д.). Несмотря на то возражение, что

Opinion of the expert council of the Russian Antiepileptic League on the terminology for the use of antiepileptic drugs proposed by the World Antiepileptic League

VA KARLOV, OV AGRANOVICH, ED BELOUSOVA, EI BOGDANOV, SG BURD, PN VLASOV, VI GUZEVA, DV DMITRENKO, IA ZHIKHOVA, AV LEBEDEVA, NN MASLOVA, VA MIKHAILOV, EA MOROZOVA, KYU MUKHIN, IG RUDAKOVA, SN RUDENKO, AI FEDIN

Abstract. Expert council consisting of: President of the Russian Antiepileptic League, V.A. Karlov, O.V. Agranovich, E.D. Belousova, E.I. Bogdanov, S.G. Burd, P.N. Vlasov, V.I. Guzeva, D.V. Dmitrenko, I.A. Zhidkova, A.V. Lebedeva, N.N. Maslova, V.A. Mikhailov, E.A. Morozova, K.Yu. Mukhin, I.G. Rudakova, S.N. Rudenko, A.I. Fedin discussed the terminology for the use of antiepileptic drugs proposed by the World Antiepileptic League. The article offers readers the results of this discussion.

Keywords: antiseizure medications, antiepileptic drugs, terminology, recommendations, expert council of the Russian Antiepileptic League

» **For citation:** Karlov VA, Agranovich OV, Belousova ED, Bogdanov EI, Burd SG, Vlasov PN, Guzeva V.I., Dmitrenko DV, Zhidkova IA, Lebedeva AV, Maslova NN, Mikhailov VA, Morozova EA, Mukhin KYu, Rudakova IG, Rudenko SN, Fedin AI. Opinion of the expert council of the Russian Antiepileptic League on the terminology for the use of antiepileptic drugs proposed by the World Antiepileptic League. *Epilepsy and paroxysmal conditions under the guidance of VA Karlov.* 2024; 2 (2): 13–16. <https://doi.org/10.34707/EpiKar.2024.2.2.001>

F3 - A1
Fp2 - A2
Fp1 - A1
F8 - A2
F7 - A1
T4 - A2
T3 - A1
T6 - A2
T5 - A1

не все эпилептические приступы являются судорогами, предлагается остановиться на историческом названии – «противосудорожные препараты». Так как этот же термин используется и в нормативных документах, что и привычнее и не нужно переучиваться. Важным считается, то, что больной с момента постановки диагноза «эпилепсия» нацелен на регулярный длительный прием противоэпилептических препаратов, изменение терминологии на «противоприступные» может привести к нарушению комплаентности. Шансы на успех терапии повышаются, если удастся создать единую команду, которая будет действовать в одном направлении. Если речь идет о стигматизации, тогда надо начинать с изменения названия самого заболевания «эпилепсия». Отсутствует возможность обоснования для больного продолжения приема «противоприступной» терапии при отсутствии приступов в ремиссии, тогда как больной должен продолжать лечение длительное время. Наличие группы неэпилептических приступов, большинство которых имеют доброкачественный характер и не требуют специальной терапии может приводить больных к заблуждению о необходимости приема «противоприступных» препаратов при эпилепсии. Противоэпилептические препараты – это определенная группа лекарственных средств, которые влияют на специфические звенья патогенеза эпилепсии и замена термина их исключает. Также включение новых аббревиатур «противоприступный препарат» – ППП или ППЛ (противоприступное лекарство) или ППС (противоприступное средство) – фонаторно произносить эти буквосочетания трудно без гласных. При этом понимание мнения зарубежных коллег, которое возникло и развивалось, прежде всего, под влиянием бремени юридической ответственности за необходимость соответствия названия группы препаратов (ПЭП, АЭП) и их влияния на течение эпилепсии и ее излечение. В рутинной клинической практике среди врачей неврологов, психиатров, реаниматологов противосудорожными, прежде всего, принято называть препараты из группы бензодиазепинов, используемых для купирования судорожных эпизодов в неотложных ситуациях. Что касается дополнительной стигматизации пациентов с эпилепсией при назначении им препаратов ПЭП, АЭП, то это представляется меньшим «злом», чем сохраняющееся до сих пор повсеместно именование пациентов с эпилепсией «эпилептиками», а эпизоды приступов – «припадками». Препараты, которые принято называть ПЭП, безусловно, оказывают патогенетическое влияние, изменяя течение эпилепсий, в ряде случаев приводя к полному освобождению от приступов, дополнительно улучшая эмоциональные, когнитивные функции пациента, что отмечают и авторы оригинальной статьи. Пример авторов с иммунотерапией при аутоиммунно-ассоциированных приступах не считаем успешным, ибо эта группа ЛС так и останется иммуномодулирующей. В условиях РФ, решение о наименовании групп препаратов, которые делятся на клиничко-фармакологические и фармако-терапевтические (справочник Видаля), принимают, в том числе фармакологи. Так карбамазепин одновременно отно-

сится к клиничко-фармакологической группе – как противосудорожный препарат, а в фармако-терапевтическую группу входит как противоэпилептическое средство. И «переименование» группы препаратов должно быть согласовано с фармкомитетом МЗ. Кроме того, в РФ пока приостановлено использование МКБ 11, следовательно, неврологи первичного звена (не эпилептологи!) формально могут продолжать использовать старую классификацию эпилепсий. В это время начать использование новых названий групп препаратов – это запутать их окончательно. Напомним, что в ряде регионов так и не появилась бесплатная противоэпилептическая служба. И наконец, по общему мнению зарубежных и отечественных коллег, на сегодня нет самого главного – внедренных в практику препаратов, которые может объединить название – противоэпилептические. Подобные ЛС находятся в стадии разработки. Учитывая различную этиологию и патогенез эпилепсий, едва ли они будут иметь сколь-нибудь похожий механизм действия, чтобы быть объединяемыми в одну группу в дальнейшем. Однако если когда-то такая группа препаратов, объединенная общим механизмом действия, сформируется, конечно, она получит название ПЭП, а все остальные, видимо, будут отнесены к противоприступным ЛС. И это в том случае, если не возникнет путаница с препаратами, купирующими приступы в кардиологической, пульмонологической и пр. практиках. Т.о., необходимо принять во внимание мнение и заботу зарубежных коллег о психологическом состоянии пациентов, довести информацию до сведения эпилептологов и неврологов РФ, но пока воздержаться от декларативных рекомендаций по использованию их предложений на практике. Также еще есть официальная терминология для обозначения этой группы лекарств, например, в РЛС – противоэпилептические средства; в ГРЛС – фармакотерапевтическая группа – противоэпилептические препараты. При смене терминологии это тоже нужно будет менять, иначе может наступить хаос взаимопонимания. Слово Seizures (англ.) обозначает эпилептический припадок. У нас нет такого универсального термина. По-русски: «эпилептический приступ», «приступ мигрени» и т.д. Если и внедрять новые термины, то правильно не просто препараты против приступов, а «препараты против эпилептических приступов».

Термин «противосудорожные препараты», периодически еще встречающийся в специальной литературе, конечно же, неприемлем, поскольку клиническая картина эпилепсии представлена далеко не только судорожными пароксизмами. Трудно не согласиться с тем, что термин «противоприступные препараты», предлагаемый ILAE после тщательного обсуждения ведущими эпилептологами мира взамен термина «противоэпилептические препараты», более приемлем в англоязычной практике по указанным в статье причинам. Действительно, слово «seizure» в англоязычной литературе в настоящее время ассоциируется в большей степени с понятием именно эпилептического приступа. Вместе с тем, следует отметить, что ранее эпилептологами также применялся термин «ft»

(припадок, приступ, пароксизм, судороги, конвульсии). В частности, у нас сохранилось учебное пособие (видеокассета) клиники эпилепсии Лондонского Института Неврологии и Epilepsy's Chalfont Centre, где применяется исключительно термин «fit».

До недавнего времени в русскоязычной, в том числе и специальной научной литературе, очень часто применялся термин «эпилептический припадок», который носит отчетливый психотравмирующий, стигматизирующий характер и очень тяжело, болезненно воспринимается пациентами, страдающими эпилепсией. В настоящее время он, к счастью, практически не применяется и по рекомендации РПЭЛ заменен на термин «эпилептический приступ». Вместе с тем, как известно, в русскоязычной медицинской практике слово «приступ» используется для обозначения целого ряда критических состояний: приступ стенокардии, печеночной, почечной колики, астмы, мигрени, головокружения и т.д. Поэтому применение термина «противоприступная терапия», на наш взгляд, не будет достаточно точно отражать суть вопроса, касаемо проблемы эпилепсии. Будет не понятно, о каких приступах пойдет речь! Термины «противоэпилептические препараты», «противоэпилептическая терапия», широко применяемые и «устоявшиеся» в профессиональной

русскоязычной медицинской среде, на наш взгляд, более точно отражает суть проблемы.

Действительно, лечебный эффект большинства лекарственных препаратов направлен, в основном, на купирование эпилептических приступов, но, с другой стороны, именно они и являются основным проявлением эпилепсии. Более того, как правильно отмечено в статье, в процессе достижения контроля эпилептических приступов и становления ремиссии заболевания в процессе лечения нередко наблюдается регресс и других проявлений эпилепсии, в частности когнитивных расстройств, что позволяет говорить о противоэпилептическом эффекте проводимой фармакотерапии.

Термины «противоэпилептическая терапия», «противоэпилептические препараты» применяются в специализированной медицинской литературе, и в этой связи не будут оказывать существенного стигматизирующего влияния на пациентов с эпилепсией, которые, как правило, хорошо знакомы с диагнозом своего заболевания.

Учитывая вышеизложенное считаем, что термины «противоэпилептическая терапия», «противоэпилептические препараты» в русскоязычной специальной литературе более приемлемы, по сравнению с терминами «противоприступное лечение», «противоприступные препараты».

Сведения об авторах:

Карлов Владимир Алексеевич – член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор кафедры неврологии лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ; президент Российской Противоэпилептической Лиги, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0001-5344-6178>

Агранович Олег Виленович – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой неврологии и нейрореабилитации, Ставропольского ГМУ; заведующий психоневрологическим отделением Краевой детской клинической больницы, Ставрополь. ORCID: 0000-0002-0261-612X

Белюсова Елена Дмитриевна – д. м. н., профессор ОСП НИКИ педиатрии и детской хирургии им. Ю.Е. Вельтищева ФГБАУ ВО РНИМУ им. Н.Н. Пирогова Минздрава РФ, зав. отделом психоневрологии и эпилептологии, Москва. <https://orcid.org/0000-0003-3594-6974>

Богданов Энвер Ибрагимович – д. м. н. профессор, заведующий кафедрой неврологии и реабилитации ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Заслуженный врач Республики Татарстан, Казань. <https://orcid.org/0000-0001-9332-8053>

Бурд Сергей Георгиевич – д. м. н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва; руководитель отдела эпилепсии и пароксизмальных заболеваний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва. <https://orcid.org/0000-0003-0804-7076>

Власов Павел Николаевич – д. м. н., профессор кафедры неврологии лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ. <https://orcid.org/0000-0001-8321-5864>

Гузева Валентина Ивановна – профессор, д. м. н., заведующая кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики СПб ГПМУ, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-7712-1754>

Дмитренко Диана Викторовна – д. м. н., доцент кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский ГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск. <https://orcid.org/0000-0003-4639-6365>

Жидкова Ирина Александровна – д. м. н., профессор кафедры неврологии лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-9566-6571>

Лебедева Анна Валерьяновна – д. м. н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, заведующая ОМО по неврологии, ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», Москва. <https://orcid.org/0000-0001-8712-4775>

Маслова Наталья Николаевна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Смоленский ГМУ», Смоленск. <https://orcid.org/0000-0003-0183-5643>

Михайлов Владимир Алексеевич – д. м. н., профессор кафедры нейрохирургии НМИЦ им. В.А. Алмазова, главный научный сотрудник, руководитель Института нейропсихиатрии, научный руководитель отделения экзогенно-органических расстройств и эпилепсии Национального медицинского Центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-7700-2704>



Морозова Елена Александровна – д. м. н., доцент, заведующая кафедрой детской неврологии им. проф. А.Ю. Ратнера КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань. <https://orcid.org/0000-0003-3794-215X>

Мухин Константин Юрьевич – д. м. н., профессор, руководитель Клиники и Института Детской Неврологии и Эпилепсии им. Свяителя Луки, Москва. <https://orcid.org/0000-0001-8855-7740>

Рудакова Ирина Геннадьевна – д. м. н., профессор кафедры неврологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

Руденко Светлана Николаевна – асс. кафедры неврологии и нейрореабилитации Ставропольского ГМУ, Ставрополь

Федин Анатолий Иванович – д. м. н., профессор кафедры неврологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-6996-2828>

About the authors

Karlov VA – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor, Russian University of Medicine; President of the Russian League Against Epilepsy, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-5344-6178>

Agranovich OV – MD, PhD, Professor, Chair of Neurology & Neurorehabilitation, Stavropol State Medical University, Stavropol. <https://orcid.org/0000-0002-0261-612X>

Belousova ED – MD, PhD, Professor, Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University, Head of the Psychoneurology and Epileptology Department, Moscow. <https://orcid.org/0000-0003-3594-6974>

Bogdanov EI – MD, PhD, Head of the Chair of Neurology and Rehabilitation, Kazan State Medical University, honored physician of the Republic Tatarstan, Kazan. <https://orcid.org/0000-0001-9332-8053>

Burd SG – MD, PhD, Professor, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University; Head of the Department of Paroxysmal Diseases of the Federal Centre of Brain Research and Neurotechnologies of Federal Medical-Biological Agency, Moscow. <https://orcid.org/0000-0003-0804-7076>

Vlasov PN – Professor, MD, PhD, Chair of Neurology, Medical Faculty, Russian University of Medicine, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-8321-5864>

Guzeva VI – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Saint Petersburg State First Medical University, Saint Petersburg. <https://orcid.org/0000-0002-7712-1754>

Dmitrenko DV – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology of the Institute of Postgraduate Education of the Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk. B. <https://orcid.org/0000-0003-4639-6365>

Zhidkova IA – MD, PhD, Professor of the Chair of Neurology, Medical Faculty, Russian University of Medicine, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-9566-6571>

Lebedeva AV – MD, PhD, Professor, Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-8712-4775>

Maslova NN – MD, PhD, Professor, Chief of Chair of Neurology and Neurosurgery, Smolensk State Medical University, Smolensk. <https://orcid.org/0000-0003-0183-5643>

Mikhailov VA – MD, PhD, Professor, Chair of Neurosurgery, Almazov National Medical Research Center, leading research associate, Head of the Institute of Neuropsychiatry, research leader of the Department of Exogenic Organic Disorders and Epilepsy, Bekhterev National Medical Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg. <https://orcid.org/0000-0002-7700-2704>

Morozova EA – MD, PhD, Head of the Chair of Pediatric Neurology n.a. Professor A.Yu. Ratner, Kazan State Medical University, branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan. <https://orcid.org/0000-0003-3794-215X>

Mukhin KYu – MD, PhD, Professor, Head of the St. Luka Clinic and Institute of Child Neurology and Epilepsy, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-8855-7740>

Rudakova IG – MD, PhD, Professor, Chair of Neurology, Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow

Rudenko SN – Chair of Neurology & Neurorehabilitation, Stavropol State Medical University, Stavropol

Fedin AI – MD, PhD, Chair of Neurology, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-6996-2828>

Уважаемые коллеги, в настоящее время Министерством здравоохранения Российской Федерации приняты Клинические рекомендации «Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей». Для повышения доступности документа, а также облегчения использования данных клинических рекомендаций, редколлегия журнала приняла решение публиковать основные разделы. В данном номере мы публикуем перечень основных терминов и определений патологических состояний в эпилептологии.

Клинические рекомендации

Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:

G40.0-G40.9/G41.0/ G41.1./G41.2/G41.8/ G41.9/G83.8/F80.3/R56.0/R56.8/P90

Год утверждения: 2022

Возрастная категория: Взрослые, Дети

Разработчик клинических рекомендаций:

Всероссийское общество неврологов

Ассоциация нейрохирургов России

Ассоциация специалистов по клинической нейрофизиологии

Общероссийская общественная организация «Союз реабилитологов России»

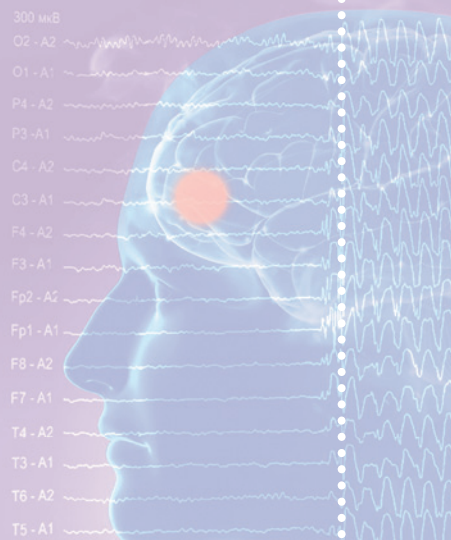
Российская противоэпилептическая Лига

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Айвазян Сергей Оганесович
Акжигитов Ренат Гайясович
Алферова Вера Вадимовна
Бадалян Оганес Левонович
Батышева Татьяна Тимофеевна
Баткин Андрей Августович
Белоусова Елена Дмитриевна
Бурд Сергей Георгиевич
Власов Павел Николаевич
Гехт Алла Борисовна
Григорьева Елена Владимировна
Гузева Валентина Ивановна
Гузева Виктория Валентиновна
Гузева Оксана Валентиновна
Гуляева Наталия Валерьевна
Гусев Евгений Иванович
Дадали Елена Леонидовна
Дмитренко Диана Викторовна
Дмитриев Александр Борисович
Ермоленко Наталия Александровна
Жидкова Ирина Александровна
Журавлев Дмитрий Викторович
Заваденко Николай Николаевич
Зинчук Михаил Сергеевич
Иванова Галина Евгеньевна
Каймовский Игорь Леопольдович
Карлов Владимир Алексеевич
Ковалева Ирина Юрьевна
Комольцев Илья Геральдович
Крылов Владимир Викторович
Кустов Георгий Владимирович
Кутцев Сергей Иванович

Лебедева Анна Валерьяновна
Литвиненко Игорь Вячеславович
Мартынов Михаил Юрьевич
Мельникова Елена Валентиновна
Михайлов Владимир Алексеевич
Мишина Ирина Алексеевна
Можейко Елена Юрьевна
Мухин Константин Юрьевич
Невзорова Диана Владимировна
Одинак Мирослав Михайлович
Охрим Инна Владимировна
Павлов Николай Александрович
Пашнин Евгений Вячеславович
Петрухин Андрей Сергеевич
Полевиченко Елена Владимировна
Прокопенко Семен Владимирович
Прокудин Михаил Юрьевич
Рачин Андрей Петрович
Ридер Флора Кирилловна
Рудакова Ирина Геннадьевна
Сивакова Наталия Александровна
Синкин Михаил Владимирович
Супонева Наталья Александровна
Тальпов Александр Эрнестович
Трифонов Игорь Сергеевич
Федермессер Анна Константиновна
Фесюн Анатолий Дмитриевич
Хатькова Светлана Евгеньевна
Холин Алексей Александрович
Шарков Артем Алексеевич
Щедеркина Инна Олеговна
Якунина Ольга Николаевна



Термины и определения

Абсанс – разновидность генерализованного эпилептического приступа: немоторная форма. Характеризуется внезапной кратковременной (секунды–десятки секунд) утратой сознания, блокадой моторной активности и амнезией. Имеет специфический паттерн ЭЭГ. См. абсанс типичный и атипичный.

Абсанс атипичный – абсанс с изменениями в тоне, которые являются более выраженными, чем при типичном абсансе; начало и/или прекращение не являются внезапными, часто ассоциирован с медленной нерегулярной генерализованной пик-волновой активностью в ЭЭГ. Абсанс атипичный – разновидность абсанса, простого или сложного, выделенного на основании электроэнцефалографических показателей: спайк-волновые разряды менее 3 Гц.

Абсанс простой – абсанс с полной блокадой моторной активности, за редким исключением эпилептического миоклонуса век.

Абсанс сложный – абсанс, во время которого включение сознания сопровождается другими симптомами, выходящими на первый план: автоматизмами, обычно элементарными (абсанс автоматизмов), миоклониями (миоклонический абсанс), падением (атонический абсанс), упусканьем мочи (автономно-вегетативный абсанс).

Абсанс субклинический (синоним фантомный) – абсанс, длящийся слишком короткое время (2–4 с), чтобы можно было заметить выключение сознания, регистрируется только электрографически.

Абсанс типичный – разновидность абсанса простого или сложного, сопровождающегося в ЭЭГ двусторонними синхронными симметричными разрядами комплексов пик-волна частотой 3 Гц. Легко провоцируется гипервентиляцией. Клинически характеризуется внезапным началом, прерыванием текущей активности, отсутствующим взглядом, возможна кратковременная девиация глаз. Обычно пациент не реагирует на обращение к нему. Продолжительность – от нескольких до 30 секунд с очень быстрым восстановлением. Абсанс по определению является приступом с генерализованным дебютом. Термин не является синонимом «отсутствующего взгляда», который также может встречаться при судорожных приступах.

Автоматизм – более или менее скоординированная двигательная активность, которая обычно возникает на фоне расстройства когнитивных функций, чаще с последующей амнезией. Часто напоминает контролируемые движения и может представлять собой измененную двигательную активность, имевшую место до приступа.

Автоматизм эпилептический – произвольная двигательная активность, более или менее координированная и адаптированная. Обычно проявление фокального приступа. Приступы фокального автоматизма имеют следующие категории:

Орофациальный: чмокание губами, поджатие губ, жевание, глотание, цоканье, моргание глаз.

Мануальный: односторонние или двусторонние ощупывания, постукивание, манипуляционные или исследовательские движения руками.

Стопный: двусторонние или односторонние движения ступней/ног, которые могут включать расхаживания, ходьбу или бег. Движение больше напоминает нормальные движения по амплитуде и менее хаотичные и быстрые по сравнению с движениями, наблюдаемыми при фокальных гиперкинетических приступах с вовлечением ног.

Персеверативный: движение состоит из несоответствующего повторения тех движений, которые были у человека до приступа.

Вокальный: одиночные или повторяющиеся звуки, такие как визг или хрюканье.

Вербальный: отдельные или повторяющиеся слова, фразы или короткие предложения.

Сексуальный: сексуальное поведение.

Неклассифицированный (другой): автоматизм может включать кивание головой, раздевание и ряд других автоматических движений

Диапазон проявлений крайне широк: от элементарных автоматизмов до автоматизмов действий и деятельности (поведение автоматическое эпилептическое – в настоящее время термин не рекомендован). Развиваются по механизму высвобождения или прямой активации эпилептической активности соответствующих моторных структур. Если автоматизм есть проявление, ограниченное моторикой самого больного, он квалифицируется как аутомоторный приступ (автоматизмы алиментарные, автоматизмы мимические, автоматизмы жестов, автоматизмы речи). Часто напоминают произвольные движения и могут существовать как неадекватное продолжение преиктальной моторной активности. Постприступные двигательные расстройства являются скорее проявлением неосознанной нецелевой агрессии и могут носить разрушительный характер.

Амавроз эпилептический – переходящий амавроз, чаще являющийся проявлением приступа затылочной эпилепсии. Может быть как семиотикой самого приступа, так и симптомом постиктального выпадения.

Атонический приступ – внезапная потеря или снижение мышечного тонуса без видимого предшествующего миоклонического или тонического компонента длительностью ~ 1–2 с, включая мышцы головы, туловища, лица или конечностей.

Аура – внезапный субъективный феномен, специфичный для конкретного пациента, который может предшествовать приступу. В классификации 2017 года рекомендовано использование термина: Фокальный без нарушения сознания.

Билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным началом – тип приступов с фокальным дебютом, с сохранением или нарушением сознания, могут быть моторными или немоторными, с последующей развивающейся билатеральной тонико-клонической активностью. Предыдущий термин – «вторично-генерализованные приступы с парциальным началом».

Билатеральный приступ – вовлекающий левую и правую стороны, хотя проявления билатеральных приступов могут быть как симметричными, так и асимметричными.

Вегетативные (автономные) приступы – явное нарушение функции вегетативной нервной системы, включающее изменение диаметра зрачков, потоотделение, изменение тонуса сосудов, терморегуляции, расстройства функции ЖКТ и сердечно-сосудистой системы.

Версивный приступ – длительное насильственное сопряженное вращение глаз, головы и туловища или их отклонение латерально от центральной оси.

Галлюцинации – составление композиции восприятия без соответствующих внешних стимулов, включая зрительные, слуховые, соматосенсорные, обонятельные и вкусовые стимулы.

Геластический приступ – внезапные эпизоды смеха или хихиканья, обычно без соответствующего аффективного фона.

Геластическая эпилепсия, синоним – гелолепсия – эпилепсия смеха.

Генерализованный приступ – приступ, развивающийся в какой-то момент в нейрональной сети одного полушария, но с последующим быстрым вовлечением билатерально распространенных нейрональных сетей.

Генерализованный тонико-клонический приступ – билатеральные симметричные, иногда асимметричные тонические сокращения и затем двустороннее клоническое подергивание мышц, обычно сочетающееся с вегетативными феноменами и нарушением сознания. Эти приступы с самого начала охватывают нейрональные сетевые структуры обоих полушарий.

Гипсаритмия – характерный межприступный ЭЭГ-паттерн, который обычно, но не всегда, наблюдается у грудных детей с синдромом инфантильных спазмов (синдромом Веста). Представляет собой диффузную продолженную нерегулярную медленноволновую активность очень высокой амплитуды (более 300 мкВ) в сочетании с мультирегиональными спайками и острыми волнами, обычно высокой степени дезорганизованности и асинхронности. Наиболее выражен в фазу медленного сна и отсутствует или минимально выражен во время REM сна. Варианты включают асимметрию, преобладание фокального фокуса (на фоне диффузных изменений), эпизоды подавления биоэлектрической активности или ее фрагментации, усиленную периодичность и сохранение межполушарной синхронизации (все варианты относятся к термину «модифицированная гипсаритмия»).

Дакристический приступ – приступ плача, не обязательно связанный с эмоциональными проявлениями.

Джексоновский приступ – традиционный термин, обозначающий распространение клонических подергиваний унилатерально через смежные части тела.

Дистонический приступ – приступ с устойчивыми сокращениями как синергических, так и антагонистических мышц, вызывающих атетонидные или скручива-

ющие движения, которые могут формировать неестественные позы.

Иктальный – от английского ictus – приступ: связанный с приступом.

Иктальный ЭЭГ-паттерн (синоним: ЭЭГ-паттерн эпилептического приступа) – феномен, состоящий из повторяющихся эпилептиформных разрядов с частотой > 2 в секунду и/или характерного паттерна с квазиритмичной пространственно-временной эволюцией (например, постепенным изменением частоты, амплитуды, морфологии и локализации), продолжающегося, как минимум, несколько секунд (обычно > 10 сек). Кроме того, к иктальным паттернам относят электродекремент и низковольтажную быструю активность, которые могут длиться менее 10 с. Частые интериктальные эпилептиформные разряды обычно не связаны с клиническими приступами и их следует отличать от электрографического паттерна приступа. Комментарий: ЭЭГ-паттерны приступа, которые не сопровождаются клиническими эпилептическими проявлениями, называют электрографическими субклиническими приступами.

Интериктальный – межприступный (см. иктальный).

Клонический приступ – приступ симметричного или асимметричного подергивания, которое регулярно повторяется и включает одни и те же группы мышц.

Когнитивный приступ – относится к мышлению и высшим мозговым функциям, таким как язык, пространственное восприятие, память и праксис. В соответствии с глоссарием 2001 года, имел значение «психический».

Марш джексоновский – характер распространения клоний или парестезий по смежным отделам тела при джексоновском, то есть соматомоторном или соматосенсорном приступе, по новой терминологии – фокальном моторном или немоторном приступе.

Миоклонико-атонический – генерализованный тип приступов с миоклоническими подергиваниями, предшествующими атоническому моторному компоненту. Этот тип приступов ранее назывался миоклонико-астатическим.

Миоклонико-тонико-клонический – одно или несколько билатеральных подергиваний мышц туловища, с последующим развитием тонико-клонического приступа. Первоначальные подергивания можно рассматривать как короткий период клонуса или миоклонуса. Приступы такого типа характерны для юношеской (синоним ювенильной) миоклонической эпилепсии.

Миоклонический приступ – внезапное, краткое (< 100 мс) непроизвольное одиночное или множественное сокращение мышц или групп мышц с переменной топографией (аксиальная, проксимальная, мышцы туловища, дистальная). При миоклонусе движения повторяются менее регулярно и с меньшей продолжительностью, чем при клонусе.

Миоклония век – подергивание век с частотой не менее 3 раз в секунду, как правило, с девиацией глаз вверх, длящееся < 10 с, часто провоцируется закрытием



глаз. В части случаев может сопровождаться кратковременной потерей ориентации.

Моторный – любая форма вовлечения мускулатуры. Моторная активность может заключаться как в повышенном сокращении (положительная), так и в сниженном сокращении мышц (отрицательная) при продуцировании движений.

Нарушение сознания («impairment of consciousness») – смотри «нарушенное сознание».

Нарушение осознанности («impaired awareness») – смотри «сознание (awareness)». Ослабленное или утраченное сознание является признаком фокального приступа с нарушением осознанности, ранее называвшегося сложным парциальным приступом.

Неклассифицированный приступ – может применяться по отношению к типу приступов, который не описан в Классификации ILAE 2017 г. по причине недостаточной информации либо необычных клинических проявлений. Если приступ не классифицирован в связи с недостаточной информацией о его начале, он может быть ограниченно классифицирован на основании доступных для интерпретации данных.

Немоторный приступ – фокальный или генерализованный приступ, при которых не проявляется двигательная (моторная) активность.

Неподвижность – смотри «заторможенность поведенческих реакций».

Нистагм эпилептический – окулоклонический эпилептический приступ.

Обморок судорожный (синоним: судорожный синкопе) – классический пример вторичного вовлечения мозга в приступ вследствие экстрацеребральной патологии, чаще всего кардиогенной. Судорожный компонент является проявлением глубокого обморока. Он требует дифференциального диагноза с эпилептическим приступом. При этом данные осмотра терапевтом и неврологом, включая холтер-ЭКГ и ЭЭГ-мониторирование, могут оказаться недостаточными. В этих случаях высоко значимой является длительная пассивная ортостатическая проба, при недостаточной информативности – тилт-тест. Показана возможность коморбидности по эпилепсии и обморокам кардиоингибиторного и вазодепрессорного типа.

Остановка поведенческой деятельности – заторможенность или пауза в деятельности, застывание, неподвижность, свойственная приступам с заторможенностью поведенческих реакций.

Отсутствие ответа – неспособность адекватно отреагировать движением или речью на предъявляемый стимул.

Очаг эпилептический – популяция эпилептических нейронов, продуцирующих гиперсинхронный разряд и являющихся источником эпилептического приступа. В межприступном периоде может быть обнаружен в ЭЭГ в виде фокальных эпилептических электрографических феноменов – спайка, полиспайка, медленного спайка (острой волны) и/или указанных феноменов с последующей медленной волной.

Очаг эпилептогенный – участок органического повреждения мозга, в котором сохранившиеся нейроны не удерживают поляризацию (эпилептический нейрон), вследствие чего создается эпилептический очаги развития эпилепсии.

Паралич Тодда – синоним термина послеприступный эпилептический паралич.

Пароксизм электроэнцефалографический эпилептический – волна или группа волн, отражающие на ЭЭГ эпилептический разряд, которые возникают и исчезают внезапно и четко отличаются по частоте, морфологии и амплитуде от фоновой активности в ЭЭГ, характеризующаясь в целом патогномичными эпилептическими паттернами – спайк, медленный спайк (острая волна), комплекс спайк-волна. Чаще используется синоним электрографический эпилептический разряд. Согласно ILAE – феномен ЭЭГ, который внезапно начинается, быстро достигает максимума и внезапно прекращается. Четко выделяется из фоновой активности. Комментарий: обычно используют при описании эпилептиформных паттернов и паттернов приступа.

Предрасположенность к эпилепсии – конституциональное или приобретенное состояние, предрасполагающее субъекта к различным типам эпилептических приступов. В настоящее время устойчивое предрасположение является ключевым словом в дефиниции эпилепсии. Предполагается облигатное участие этого фактора даже для реализации приступов после органического поражения мозга. Показана гетерогенность генетической предрасположенности, которая может иметь избирательный характер, например, предрасположенность к судорожным приступам (предрасположение судорожное).

Приступ (припадок) – событие церебрального происхождения, наступающий у человека внешне на фоне видимого здоровья или при внезапном ухудшении хронического патологического состояния. Проявляется внезапно возникающими преходящими патологическими феноменами – двигательными, сенсорными, вегетативными или психическими в результате временной дисфункции всего мозга или его отдела. Наиболее практично квалифицировать эти приступы по их механизму:

а) приступы эпилептической природы, вызываемые чрезмерными разрядами нейронных популяций;

б) церебральные приступы аноксического и аноксическо-ишемического генеза;

в) церебральные приступы токсического происхождения (столбняк, стрихнин и др.);

г) церебральные приступы метаболического происхождения (гипогликемические, гипокальциемические и др.);

д) церебральные приступы аутоиммунной природы;

е) церебральные приступы гипнической природы (нарколептические, каталептические);

ж) психогенные неэпилептические приступы, или – на языке психиатров – конверсионные приступы (синоним – функциональные неэпилептические приступы).

з) церебральные приступы неопределенного или сложного происхождения, при которых действующи-

ми являются несколько факторов (Примечание: каталептические и нарколептические приступы являются исключением, их принадлежность к гипнотическим есть результат их связи со сном и, возможно, с участием в реализации некоторых общих механизмов.

Приступ – преходящее появление признаков и/или симптомов, связанных с аномальной избыточной или синхронной активностью нейронов в головном мозге.

Приступ автоматизма эпилептический – приступ непроизвольной более или менее координированной автоматизированной деятельности, проявление генерализованного (сложный абсанс – абсанс автоматизмов: автоматизмы элементарны, осознание приступа отсутствует) или сложного фокального эпилептического приступа: автоматизмы более сложны, проходят на фоне помраченного сознания.

Приступ аутоиндуцированный – редкая разновидность эпилептического приступа, произвольно вызываемого самим пациентом.

Приступ аффективный эпилептический – эпилептический приступ, начальные проявления которого выражаются в аффекте: немотивированном страхе или, наоборот, в радости, удовольствии или даже экстазе.

Приступ большой эпилептический, приступ grand mal (большой судорожный приступ). В условиях первичного амбулаторного приема, как врачи, так и пациенты до настоящего времени пользуются этим термином для дальнейшей ориентации разграничения генерализованного судорожного приступа от других приступов.

Приступ в виде «цифры 4» – приступы, характеризующиеся разгибанием одной руки перпендикулярно туловищу (обычно контралатеральной эпилептогенной зоне в головном мозге) и сгибанием в локте другой руки, образующими цифру «4».

Приступ версивный эпилептический – приступ поворота (версии): 1) глазных яблок клонического характера – окулоклонический эпилептический приступ, эпилептический нистагм; 2) то же тонического характера – глазодвигательный эпилептический приступ; 3) глаз, головы и туловища – адверсивный эпилептический приступ; 4) то же с последующим вращением туловища вокруг своей оси – вращательный эпилептический приступ.

Приступ генерализованный эпилептический – эпилептический приступ, характеризующийся

1) клинически: нарушением сознания, массивными автономными (вегетативными) проявлениями, сопровождающимися или не сопровождающимися моторными феноменами, в частности, судорожными, вовлекающими обе стороны тела одновременно. В зависимости от наличия или отсутствия судорог различают генерализованные судорожные эпилептические приступы (тонико-клонические, клонико-тонико-клонические, тонические, двусторонние массивные эпилептические миоклонии) и бессудорожные (абсансы простые и сложные) атонические приступы; 2) электроэнцефалографически: двусторонними синхронными и симметричными разрядами эпилептического приступа. Эти приступы,

особенно судорожные, могут начинаться с фокальных проявлений, в этих случаях используется термин билатеральные тонико-клонические. При развитии генерализованного приступа из фокального – до 2017 года использовался термин вторично генерализованного эпилептического приступа.

Приступ децеребрации – неэпилептический тонический приступ – опистотонус, связанный с высвобождением тоногенных структур мозгового ствола, обычно в результате острой или декомпенсации текущей внутримозговой гипертензии.

Приступ дисмнестический – разновидность фокального эпилептического приступа, наиболее значимым проявлением которого являются нарушения памяти, как правило, в результате нейронных разрядов с участием старой коры (гиппокамп). Сюда входят более мягкие нарушения – ощущение уже виденного, уже слышанного, уже пережитого, никогда не виденного, никогда не слышанного, никогда не пережитого – и более глубокие: галлюцинаторные эпилептические приступы, панорамное видение.

Приступ идеаторный эпилептический – разновидность фокального эпилептического приступа, основным или единственным признаком которого служит навязчивая идея (насильственное мышление эпилептическое). Идея может оставаться той же, которая была при наступлении приступа, или новой, появившейся уже в ходе приступа (паразитическая идея).

Приступ ипсилатеральный эпилептический – разновидность версивного эпилептического приступа, характеризующегося поворотом в сторону полушария, в котором находится эпилептический очаг.

Приступ катамениальный эпилептический – приступ, возникающий в определенную фазу менструального цикла, в прежнем понимании – приступ в дни менструации или следующие после нее дни. Синоним – менструальный эпилептический приступ.

Приступ малый эпилептический, приступ petit mal – бессудорожный генерализованный эпилептический приступ. Также термин, используемый до сих пор на первичном амбулаторном приеме врачами и пациентами для ориентировочного разграничения любого другого приступа с большим судорожным приступом.

Приступ окулоклонический – см. версивный эпилептический приступ.

Приступ перемежающийся эпилептический – альтернирующие гемиконвульсии, принадлежность новорожденных и младенцев.

Приступ произвольно вызванный эпилептический – синоним термина приступ аутоиндуцируемый эпилептический.

Приступ прокурсивный (лат. procurrere – выбегать вперед) эпилептический – вариант фокального эпилептического приступа, характеризующегося пропульсивными автоматизмами (ходьба, бег вперед, несмотря на препятствия) на фоне измененного сознания.

Приступ рефлекторный эпилептический – разновидность эпилептического приступа, вызываемого



всегда определенными стимулами: 1) испугом, 2) элементарными сенсорными стимулами и 3) мышлением. См. эпилепсия рефлекторная.

Приступ с «позой фехтовальщика» – тип фокального моторного приступа с вытягиванием одной руки и сгибанием в локте другой, имитирующий фехтование. Также называется «приступом дополнительной моторной зоны».

Приступ случайный (синоним ситуационно-обусловленный) эпилептический: 1) эпилептический приступ, возникающий у здорового человека под влиянием случайных причин: длительной депривации сна, интоксикации инсектицидами, медикаментами (бемегрид и др.) и т.д. и 2) приступы, проявляющиеся только в острой стадии органического поражения мозга – нарушения мозгового кровообращения, черепно-мозговой травмы и т.д.: острый симптоматический эпилептический приступ.

Приступ фебрильный – приступ, возникающий при подъеме температуры.

Приступ эпилептический – приступ, возникающий в результате чрезмерных нейронных разрядов. В соответствии с их клинко-электроэнцефалографической характеристикой различают генерализованные эпилептические приступы, фокальные эпилептические приступы, односторонние эпилептические приступы и билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным началом, а также неклассифицированные эпилептические приступы.

Продром (предвестник) эпилептический. Симптомы, которые появляются за значимое время – десятки минут, несколько часов или дней до появления приступа у пациентов с эпилепсией (изменение настроения, головная боль, астения и др.).

Психоз эпилептический – термин, обозначающий психотические проявления у пациентов с эпилепсией. Хронический эпилептический психоз – галлюцинаторно-параноидный по характеру, проявляется преимущественно в виде бредовых идей, обычно мистического и религиозного содержания. Острый эпилептический психоз обычно выступает вне зависимости от приступов в виде делириозных атак или шизофренических эпизодов, длящихся дни и недели. Как правило, эпилептические психозы развиваются у больных с височной эпилепсией. Альтернативный психоз, или насильственная нормализация электроэнцефалограммы: фактическое замещение приступов психозом с одновременным исчезновением эпилептиформной активности в ЭЭГ. Это случается на фоне спонтанной или ятрогенной ремиссии приступов.

Разрешение эпилепсии – эпилепсия считается разрешившейся у достигших определенного возраста пациентов с возрастзависимыми эпилептическими синдромами, либо при отсутствии эпилептических приступов в течение 10 лет у пациентов, в том числе не использовавших противоэпилептические препараты за последние 5 лет.

Разряд – колебания кривой с не более чем тремя фазами (пересекают изолинию не более двух раз) или

длительностью 0,5 с или меньше, независимо от количества фаз. Термин, интерпретирующий колебания потенциалов действия и постсинаптических потенциалов, обычно используют для обозначения межприступных паттернов и паттернов приступа (см. Эпилептиформный паттерн, ЭЭГ-паттерн эпилептического приступа).

Разряд генерализованный эпилептический – электроэнцефалографический пароксизм, имеющий в скальповой ЭЭГ билатеральный синхронный и симметричный характер. Разряд иктальный эпилептический – синоним термина разряд приступа (электроэнцефалографический).

Разряд межприступный эпилептический (электроэнцефалографический) (синоним эпилептиформный паттерн – электроэнцефалографический эпилептический разряд, регистрируемый у больных эпилепсией в промежутках между приступами. Описывает компоненты, которые выделяются из фоновой активности, с характерной спайковой морфологией, как правило (но не всегда) регистрируемые в интериктальной ЭЭГ больных эпилепсией. Эпилептиформные паттерны должны удовлетворять как минимум 4 из 6 критериев:

1) ди- или трифазная острая волна или спайк, 2) отличие периода волны от фоновой активности (меньше или больше периода волн в фоне), 3) асимметрия формы волны: круто нарастающая восходящая фаза и менее крутая нисходящая, 4) за острой волной следует связанная с ней медленная волна, 5) эпилептиформный разряд нарушает структуру фоновой активности, 6) расположение негативной и позитивной фаз потенциала предполагает наличие источника в веществе головного мозга, соответствующего радиальному, косому или тангенциальному диполю. Персистирующая эпилептиформная активность дезорганизует работу тех регионов мозга, где она регистрируется, в результате чего, особенно у детей, иногда развиваются тяжелые расстройства: когнитивные, мнестические, речевые, а также девиантное и даже асоциальное поведение – эпилептическая энцефалопатия в современном клинко-электроэнцефалографическом значении этого термина.

Разряд субклинический (электроэнцефалографический) эпилептический – разряд эпилептиформной активности, не сопровождающийся клиническими проявлениями. Разряд эпилептический – нейронный разряд в результате одновременной синхронной и синфазной, а также часто самоподдерживающейся активации большой популяции нейронов. Эти разряды не всегда можно записать со скальпа. Шансы их регистрации возрастают с увеличением непрерывной длительной записи ЭЭГ (суточный, двух-, трехсуточный ЭЭГ-мониторинг).

Распространение – распространение судорожной активности из одного мозгового центра на другой или вовлечение дополнительных сетевых структур мозга.

Реакция – способность адекватно отреагировать движением или речью на предъявленный стимул.

Ритм вовлечения эпилептический – ЭЭГ-ритм, вначале низкоамплитудный с частотой около 14 в с, постепенно замедляющийся и возрастающий по ам-

плитуде. Этот ритм, который распространяется по всему скальпу, является электрографическим коррелятом тонической фазы тонико-клонических судорожных приступов, самих тонических приступов и некоторых атипичных абсансов. Синоним: рекрутирующий ритм.

Сенсорный приступ – субъективно воспринимаемое ощущение, не вызванное соответствующими стимулами во внешнем мире.

Синдром гемиконвульсии-гемиплегии-эпилепсии – является редким последствием фокального моторного статуса младенчества и раннего детства. Начальным проявлением является фокальный клонический эпилептический статус в контексте фебрильного заболевания у ребенка 4 лет и младше. За острой фазой следует гемиатрофия полушария с последующим развитием фармакорезистентных фокальных приступов и гемипареза.

Сознание в смысле «разумение» – как субъективные, так и объективные проявления состояния рассудка, включающие осознание себя как уникальной сущности, восприятие, реакцию и память.

Сознание в смысле бодрствование – осознание себя или способность ориентироваться в окружающем пространстве.

Спазм – смотри «эпилептический спазм».

Спазм инфантильный – очень кратковременный эпилептический приступ, наблюдающийся у детей первых двух лет жизни, страдающих энцефалопатией развития и эпилептической, сочетающийся с задержкой развития и характерным межприступным ЭЭГ-паттерном – гипсаритмией. См. синдром инфантильных спазмов, спазм эпилептический.

Статус эпилептический – состояние пролонгированного приступа или повторяющихся приступов, в интервалах между которыми состояние больного не возвращается к исходному. Это результат отказа механизмов, ответственных за прекращение, либо инициация механизмов, ведущих к аномально пролонгированным приступам после временной точки t1 (время начала лечения), которые могут иметь долгосрочные последствия после рубежа t2 (время начала долгосрочных изменений), включающие нейрональную смерть, нейрональное повреждение, перестройку нейронных связей. Временные параметры: генерализованный тонико-клонический эпилептический статус t1 – 5 мин, t2 – 30 мин, фокальный эпилептический статус t1 – 10 мин, t2 – более 60 мин, статус абсансов t1 – 10–15 мин, t2 – неизвестно.

Тонико-клонический приступ – последовательность, состоящая из фазы тонического сокращения, за которой следует клоническая фаза.

Тонический приступ – устойчивое нарастающее сокращение мышц продолжительностью от нескольких секунд до нескольких минут.

Фокальный приступ – возникающий в нейросетевых структурах, ограниченных одним полушарием. Он может быть локализован или иметь более широкое рас-

пространение. Фокальные приступы могут возникать в подкорковых структурах.

Эклампсия – наиболее тяжелое позднее осложнение беременности, может развиваться в родах и послеродовом периоде. Основная клиническая триада: отеки, альбуминурия и гипертония. К ним присоединяются осложнения со стороны ЦНС – генерализованные судорожные приступы и кома.

Эмоциональный приступ – приступы с эмоциями или появлением эмоций как ранней характерной черты, таких как страх, внезапная (необоснованная) радость или эйфория, смех (геластический) или плач (дакристический).

Эпилепсия – хроническое заболевание головного мозга различной этиологии, характеризующееся повторными приступами, возникающими в результате чрезмерных нейронных разрядов (эпилептические приступы) и сопровождающееся разнообразными клиническим и параклиническими симптомами (Гасто А., 1975). Эпилепсия – заболевание мозга, характеризующееся стойким предрасположением к генерированию эпилептических приступов и сопровождающееся нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями этого состояния (МПЭЛ 2005 – Berg A.T. et al., 2010). Согласно этому определению, для диагноза эпилепсии достаточно одного приступа. Эпилепсия – заболевание головного мозга, определяемая любым из следующих условий: 1) по крайней мере, два неспровоцированных (или рефлекторных) приступа, с интервалом > 24 ч; 2) один неспровоцированный (или рефлекторный) приступ и вероятность повторения приступов, близкая к общему риску рецидива (1 60%) после двух спонтанных приступов, в последующие 10 лет; 3) диагноз эпилептического синдрома (1 60% – следует трактовать как высокую вероятность рецидива).

Эпилепсия генерализованная – форма эпилепсии, характеризующаяся исключительно (первично) генерализованными эпилептическими приступами с их электрографическими коррелятами.

Эпилепсия генетическая – результат известной или предполагаемой генетической мутации, при которой приступы являются стержневым симптомом заболевания. Молекулярная генетика позволяет идентифицировать причинные мутации большой группы эпилептических генов, часто возникающих de novo.

Эпилепсия идиопатическая – термин, применявшийся в течение длительного времени для обозначения эпилепсии с первично генерализованными приступами, наличием симметричных синхронных эпилептических паттернов в ЭЭГ и отсутствием значимых изменений психики и неврологического статуса. В настоящее время заменен термином эпилепсия генетическая для случаев, где генетическая этиология доказана или наиболее вероятна.

Эпилепсия иммунная – одно из проявлений иммунных заболеваний или аутоиммунно опосредованных воспалений в ЦНС. Количество таких энцефалитов быстро растет, особенно в связи с возрастающей доступностью тест-систем.



Эпилепсия инфекционная – эпилепсия, являющаяся прямым следствием конкретного инфекционного заболевания, и эпилептические приступы доминируют в их клинической картине. Наряду с некоторыми повсеместно распространенными инфекциями, например респираторными, в мире существуют эндемичные районы по отдельным видам инфекций, в частности, по церебральной малярии, цистицеркозу, клещевой инфекции и др.

Эпилепсия метаболическая – разновидность симптоматической эпилепсии, возникшей в результате метаболических нарушений: витаминов и электролитов, например, недостаток пиридоксина (гипопиридоксинемия), кальция (гипокальциемия), биотина, фолиевой кислоты и цианокобаламина; органических кислот, в частности, D-глюконовая ацидемия, пропионовая ацидемия, дефицит сульфитоксидазы, дефицит фруктозо-1-6-дифосфатазы, а также аминокислотопатии (фенилкетонурия) и др.; углеводного, в частности, гипогликемия; жирового, например, липоидоз; водно-электролитного (экскриоз) и других (болезнь Менкеса, болезнь Краббе, митохондриальные болезни).

Эпилепсия миоклоническая – термин, относящийся к формам эпилепсии, где миоклонии являются единственными или преобладающим феноменом, таким образом, термин имеет собирательное значение и не является диагнозом. Термин охватывает широкий круг заболеваний от новорожденности (синдром Айкарди) до юности (юношеская миоклоническая эпилепсия) и более позднего возраста (некоторые миоклонус-эпилепсии) с разной клиникой и прогнозом.

Эпилепсия неизвестной этиологии – эпилепсия, причина которой пока не установлена. Это может быть связано с отсутствием полноценных диагностических средств, например, ЭЭГ, у больных с семиологией, такой же, как при лобной эпилепсии, или с другими причинами.

Эпилепсия рефлекторная – форма эпилепсии, при которой все или большая часть приступов провоцируются определенными стимулами. Синоним: эпилепсия стимулозависимая. См. приступ рефлекторный эпилептический.

Эпилепсия структурная – эпилепсия, при которой электроклинические аномальности вместе со структурными, объективируемыми посредством методов нейровизуализации, являются обоснованием заключения об обусловленности эпилептических приступов визуализируемыми изменениями. Структурная этиология может быть приобретенной – инсульт, травма, инфекция – или генетической, такой как мальформации кортикального развития.

Эпилепсия фокальная – это эпилепсия с одним или несколькими фокусами, а также эпилепсии с вовлечением одной гемисферы головного мозга. Для них характерен целый спектр клинических проявлений и фокальные эпилептиформные разряды на ЭЭГ.

Эпилептический спазм – приступ с внезапным сгибанием, разгибанием или чередованием сгибания и растяжения преимущественно проксимальных мышц и мышц туловища, которое обычно более длительное, чем миоклонус, но не такое длительное, как тонический приступ. Могут возникнуть гримасы, кивки головы или мелкие движения глаз. Эпилептические спазмы часто развиваются в виде кластеров. Инфантильные спазмы являются наиболее известной формой, однако спазмы могут возникать в любом возрасте.

Эпилептический – термин, обозначающий все специфические проявления, связанные с эпилептическим приступом – как клинические, так и электрографические (ЭЭГ).

Эпилептогенный – способный вызвать эпилептический приступ. Это могут быть: 1) органические изменения мозга, такие как фокальная корковая дисплазия, посттравматический очаг и пр. в зависимости от выраженности эпилептического предрасположения; 2) различные химические вещества, включая медикаменты, обладающие проконвульсивными свойствами: камфора, цефалоспорины и т.д.; 3) воздействие электрическим током: «электрошоковая терапия», последнее, кстати, даже в настоящее время применяется в отдельных случаях при сверхрезистентном эпилептическом статусе.

Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Определение эпилепсии

Эпилепсия – заболевание головного мозга, определяемая любым из следующих условий: 1) по крайней мере, два неспровоцированных (или рефлекторных) приступа, с интервалом > 24 ч; 2) один неспровоцированный (или рефлекторный) приступ и вероятность повторения приступов, близкая к общему риску рецидива ($\geq 60\%$) после двух спонтанных приступов в последующие 10 лет; 3) диагноз эпилептического синдрома, ($\geq 60\%$ – следует трактовать как высокую вероятность рецидива).

Определение эпилептического статуса

Эпилептический статус – состояние пролонгированного приступа или повторяющихся приступов, в интервалах между которыми состояние больного не возвращается к исходному. Это результат отказа механизмов, ответственных за прекращение, либо инициация механизмов, ведущих к аномально пролонгированным приступам после временной точки t_1 (время начала лечения), которые могут иметь долгосрочные последствия после рубежа t_2 (время начала долгосрочных изменений), включающие нейрональную смерть, нейрональное повреждение, перестройку нейронных связей. Временные параметры: тонико-клонический эпилептический статус t_1 – 5 мин, t_2 – 30 мин, фокальный эпилептический статус t_1 – 10 мин, t_2 – более 60 мин, статус абсансов t_1 – 10–15 мин, t_2 – неизвестно.

Резолюция заседания Экспертного совета Российской Противоэпилептической Лиги (29 марта 2024 года)

В.А. КАРЛОВ, К.Ю. МУХИН, С.Г. БУРД, А.В. ЛЕБЕДЕВА, Е.Д. БЕЛОУСОВА,
Н.А. ЕРМОЛЕНКО, М.Я. КИССИН, П.Н. ВЛАСОВ, Н.Н. МАСЛОВА, Я.А. ТРУХАНСКАЯ,
О.В. ГЛОБА, Л.В. ЛИПАТОВА, Е.А. МОРОЗОВА, И.Г. РУДАКОВА, И.А. ЖИДКОВА,
А.В. МАРКИН

РЕЗЮМЕ 29 марта 2024 года состоялось заседание Экспертного совета Российской Противоэпилептической Лиги под руководством президента Лиги, члена-корреспондента РАН профессора В.А. Карлова по применению препаратов: «Вигабатрин» (Инфира®) и «СультIAM» (Талопса®).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эпилепсия, синдром эпилептических инфантильных спазмов, резистентные фокальные эпилепсии, возраст-зависимая эпилепсия с центрo-темпоральными спайками, эпилептическая энцефалопатия со SWAS, фокальные эпилепсии, сультIAM, вигабатрин

Для цитирования: Карлов В.А., Мухин К.Ю., Бурд С.Г., Лебедева А.В., Белоусова Е.Д., Ермоленко Н.А., Киссин М.Я., Власов П.Н., Маслова Н.Н., Труханская Я.А., Глоба О.В., Липатова Л.В., Морозова Е.А., Рудакова И.Г., Жидкова И.А., Маркин А.В. Резолюция заседания Экспертного совета Российской Противоэпилептической Лиги (29 марта 2024 года). Эпилепсия и пароксизмальные состояния под руководством В.А. Карлова. 2024; 2 (2): 25–32. <https://doi.org/10.34707/EpiKar.2024.2.2.005>

Заседание Экспертного совета открыл президент Российской Противоэпилептической Лиги заслуженный деятель науки РФ, член-корр. РАН, Член Королевского Медицинского общества Великобритании, почетный лауреат Золотой медали Американского Библиографического сообщества, лауреат премии Исаака Ньютона Кембриджского Университета, профессор, д. м. н. **Карлов В.А.** В докладе проф. Карлова были освещены исторические вехи и подходы в развитии мировой и отечественной эпилептологии. В отношении вигабатрина были отмечены следующие его особенности: вигабатрин – первый противоэпилептический препарат (ПЭП), ингибитор ГАМК-трансаминазы, который не метаболизируется в организме и выводится в неизменном виде. В силу этого, а также, линейной фармакокинетики вигабатрин не требует мониторинга, может сочетаться с другими лекарственными препаратами, в т.ч. другими ПЭП, оральными контрацептивами и пр. Из побочных эффектов препарата отмечено его возможное влияние на поля зрения. Главным положительным действием препарата названы возможности применения вигабатрина при фокальной эпилепсии и при туберозном склерозе, в детской практике. В рамках дискуссии было уделено внимание вопросам аутизма при эпилепсии и миоклоническим формам эпилепсии для препарата сультIAM.

Доклад профессора **Лебедевой А.В.** касался вопросов фармакорезистентности при эпилепсии. Фармакорезистентной эпилепсией считают форму, при которой не удается достичь ремиссии при помощи 2 схем терапии в виде монотерапии или в комбинации. Представлены основные принципы подбора комбинаций ПЭП. По вигабатрину были представлены данные Кохрейновского мета-анализа 2020 года, который включил 11 исследований из 756 пациентов с фармакорезистентной эпилепсией. Основные выводы мета-анализа:

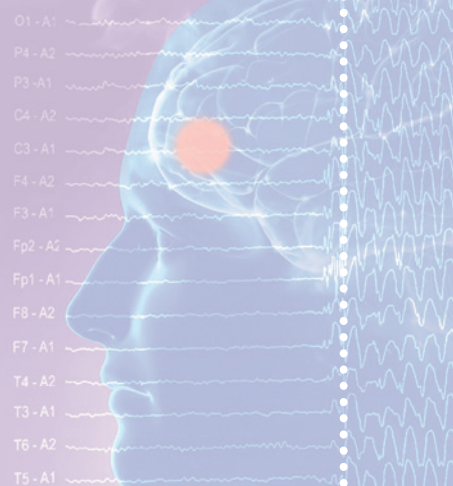
Resolution of the meeting of the Expert Council of the Russian Antiepileptic League (March 29, 2024)

VA KARLOV, KYU MUKHIN,
SG BURD, AV LEBEDEVA,
ED BELOUSOVA,
NA ERMOLENKO, MYA KISSIN,
PN VLASOV, NN MASLOVA,
YAA TRUHANSKAYA,
OV GLOBA, LV LIPATOVA,
EA MOROZOVA, IG RUDAKOVA,
IA ZHIDKOVA, AV MARKIN

Abstract. On March 29, 2024, a meeting of the Expert Council of the Russian Antiepileptic League was held under the leadership of the President of the League, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor V.A. Karlov on the use of drugs: «Vigabatrin» (Infira®) and «Sultiam» (Talopsa®).

Keywords: epilepsy, epileptic infantile spasms syndrome, intractable focal epilepsies, age-dependent epilepsy with centrotemporal spikes, epileptic encephalopathy with SWAS, focal epilepsies, sultiam, vigabatrin

For citation: Karlov VA, Mukhin KYu, Burd SG, Lebedeva AV, Belousova ED, Ermolenko NA, Kissin My, Vlasov PN, Maslova NN, Truhanskaya YaA, Globa OV, Lipatova LV, Morozova EA, Rudakova IG, Zhidkova IA, Markin AV. Resolution of the meeting of the council of the Russian Antiepileptic League (March 29, 2024). Epilepsy and paroxysmal conditions under the guidance of V.A. Karlov. 2024; 2 (2): 25–32. <https://doi.org/10.34707/EpiKar.2024.2.2.005>



вигабатрин может значительно (достоверно) снизить частоту приступов на 50% и более у пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией, по сравнению с плацебо. Вигабатрин практически не оказывал влияние на когнитивные функции и не ухудшал качество жизни. К наиболее частым побочным эффектом вигабатрина относились головокружение, утомляемость, сонливость и депрессия. Результаты мета-анализа в основном применимы для пациентов старше 10 лет и относятся к категории высокого уровня доказательств эффективности препарата вигабатрин в качестве дополнительного ПЭП [1].

Доклад профессора **Бурда С.Г.** касался нежелательных эффектов противоэпилептических препаратов. Были озвучены вопросы классификации, определения и распространенности нежелательных явлений (НЯ) при применении ПЭП. Для вигабатрина были подробно рассмотрены основные побочные эффекты, такие как влияние на периферические поля зрения. В одной из первых работ по препарату было указание на 30% частоту этого побочного эффекта, однако новые работы показывают значительно более низкую его распространенность. В частности, Кохрейновский мета-анализ не показал статистической значимости в сравнении с плацебо в отношении офтальмологических нарушений ($p = 0,16$) [1].

В исследовании, опубликованном в 2022 году с участием 284 детей, получавших вигабатрин, было проведено 1281 офтальмологическое исследование. Общая частота нарушений полей зрения, связанных с вигабатрином, составила 0,7% и еще 1,4% детей имели нарушения зрения с неустановленной связью с вигабатрином [2].

В другом исследовании с использованием электро-ретинографии у 67 детей, получавших вигабатрин, также было показано, что короткие курсы препарата были безопасны, изменения зрения, отмеченные у 3 пациентов, у 2 из них не были обнаружены при повторном обследовании [3].

На основании недавних результатов наблюдения за 9 тысячами пациентов, получавших вигабатрин (2009–2016 г.), из которых 1509 прошли офтальмологическое обследование, оказалось, что только у 30 пациентов (2,0%) зафиксировано «влияние» вигабатрина на зрение. При этом, «в большинстве случаев, влияние было потенциальным: при повторных измерениях почти в каждом случае острота зрения улучшилась». В результате FDA изменило формулировку в инструкции для офтальмологического мониторинга с «требуется» на «рекомендуется», а также удалило информацию о 30% частоте развития нарушений полей зрения [4].

Для минимизации офтальмологических рисков в отношении вигабатрина рекомендовано придерживаться указаний инструкции, в том числе наблюдения офтальмолога (согласно инструкции, раз в 6 мес).

Доклад к. м. н. **Глобы О.В.** касался применения вигабатрина у пациентов с диагнозом Синдром Инфантильных Эпилептических Спазмов (СИЭС). Анализ данных международных рекомендаций и стандартов по применению вигабатрина при СИЭС показывал, что вигабатрин – антиконвульсант первой линии тера-

пии (с уровнем рекомендации А), который используется в моно- или в комбинированной терапии с гормонами [5–9].

Эффективность вигабатрина превосходит гормоны у детей с туберозным склерозом и у детей от 12 до 24 мес, и несколько уступает им в остальных случаях, но, в любом случае, многократно превосходит по эффективности другие ПЭП при СИЭС. При высоких дозах вигабатрина риски рецидива на 61% ниже, чем при низких дозах. Курсы длительностью от 24 мес имеют почти в 4 раза ниже риск рецидива, чем курсы менее 24 месяцев. Первичную оценку эффективности терапии вигабатрином можно проводить через 1–2 недели терапии. При туберозном склерозе рекомендовано предсимптомное назначение вигабатрина. Риски ретинальной токсичности, полученные в небольших исследованиях, не подтверждены при длительном наблюдении (9 тыс. пациентов, 16 лет). Также следует помнить о возможных бессимптомных обратимых изменениях на МРТ на фоне применения вигабатрина, которые быстро уходят при коррекции дозировки [5–9].

Были представлены несколько наблюдений пациентов, получающих препарат Инфира®, перешедших с других препаратов вигабатрина, без клинического ухудшения.

В последующей далее дискуссии поступали комментарии проф. Масловой Н.Н. и проф. Белоусовой Е.Д. (основываясь также на данных пациентов Дорощевой М.Ю.) о том, что при применении вигабатрина не отмечались значимые офтальмологические нарушения.

Труханская Я.А. осветила так необходимые всем вопросы льготного обеспечения пациентов препаратами. Для препаратов Инфира® и Талопса®, как для препаратов, зарегистрированных на территории РФ, возможно индивидуальное лекарственное обеспечение в порядке, предусмотренном распоряжением 1452-р, на основании решения врачебной комиссии (ВК). Постановление Правительства РФ от 30.07.1994 г. № 890 предусматривает возможность льготного получения препаратов для лечения эпилепсии на всей территории РФ (по решению ВК). Для жителей Москвы есть также распоряжение правительства Москвы от 10 августа 2005 № 1506-ПП, рассматривающее пациентов с эпилепсией в категории 752.

Доклад профессора **Белоусовой Е.Д.** был посвящен терапии эпилептической энцефалопатии со SWAS (от англ. Spike and Wave Activation in Sleep – значительная активация разрядов во сне). Была отмечена сложность ведения таких пациентов, особенно с регрессом развития (в этом случае требуется экстренная гормонотерапия). В настоящее время большинство ПЭП очень плохо убирают разряды во сне, являющиеся причиной когнитивного регресса. При этом сультам используется как в моно-, так и в комбинированной терапии этого состояния и может рассматриваться как базовый препарат стартовой терапии, так и препарат выбора при переводе с других ПЭП. У таких пациентов сультам может использоваться в моно- и в дополнительной терапии. В том числе сультам может быть препаратом выбора после использования гормонов, поскольку состояние, как правило, имеет длительное

течение. Несмотря на редкость (0,5–1,0% всех детей с эпилепсией), это состояние тяжелое и сопровождается ухудшением когнитивных функций, гиперактивностью и другими поведенческими нарушениями. По данным ряда исследований, сультиам, кроме уменьшения частоты приступов, также позитивно влиял на поведение у этих пациентов и улучшал когнитивные функции. Показатель свободы от приступов для сультиама составлял 58–64% ($p < 0,01$) в моно- или в комбинированной терапии резистентных пациентов со SWAS. Данный показатель превосходит результаты для большинства других ПЭП [10–14].

Следует отметить, что поскольку диагноз SWAS (более раннее название «электрический эпилептический статус сна») не внесен отдельным пунктом в инструкцию, то для получения льготы пациенту следует также выставлять общий диагноз фокальной эпилепсии, к которому также можно отнести диагноз SWAS/ESES. Следует также внести такое показание в пересмотр Клинических рекомендаций по эпилепсии, так как имеются хорошо организованные наблюдательные исследования, свидетельствующие о его эффективности при данной патологии.

Доклад профессора **Мухина К.Ю.** о значении сультиама при возрастзависимых эпилепсиях детства (возраст-зависимой эпилепсии с центрo-темпоральными спайками (ВЗЭ-ЦТС)) отметил, что в подавляющем большинстве случаев терапия необходима, к критериям исключения относят: 1) согласованное мнение 2 экспертов, 2) типичность ЭЭГ и/или клиники, 3) отсутствие билатеральных судорожных приступов, 4) отсутствие прогрессирования частоты приступов без терапии, 5) отсутствие прогрессирования индекса эпилептиформной активности на ЭЭГ, особенно во сне, отсутствие диффузных разрядов, 6) отсутствие неврологических или когнитивных нарушений, 7) норма при нейровизуализации (МРТ и др.). 8) решение пациента и/или опекунов.

На сегодняшний день к базовому препарату первой линии для стартовой терапии, по мнению специалистов Института им. Св. Луки, относится сультиам для всех пациентов с возрастзависимой эпилепсией детства. Помимо сультиама ранее рассматривался вальпроат (для мальчиков), однако за счет лучшей переносимости сультиам имеет преимущество.

Другие препараты, по мнению проф. Мухина К.Ю., не должны рассматриваться как первая линия терапии, в силу возрастных регистрационных ограничений, риска аггравации приступов, либо побочных эффектов, перевешивающих ожидаемую пользу от применения. Так, наиболее нежелательно/относительно противопоказаны: барбитураты, политерапия («лечение не должно быть тяжелее самого заболевания»), карбамазепин, фенитоин, тиагабин, вигабатрин, габапентин, прегабалин. С осторожностью/не первая линия терапии: топирамат (угнетение речевых и когнитивных функций), лакосамид (недостаточно данных), ламотриджин (редко возможна аггравация, регистрационные возрастные ограничения в монотерапии у детей до 12 лет), окскарбазепин (нежелательно до 7 лет), левитирацетам (не зарегистрирован для монотерапии у детей до 16 лет) [15].

Сультиам назначается с низких доз 3–5 мг/кг (обычно с 50 мг/сут) с постепенным титрованием до 3–10 мг/кг/сут. Доказательная база по сультиаму при ВЗЭ-ЦТС включает ряд обзоров и мета-анализов, основанных на двойных слепых сравнительных рандомизированных исследованиях. Общая клиническая эффективность сультиама при ВЗЭ-ЦТС составляла 74,5–81% по критерию свободы от приступов, с полной нормализацией ЭЭГ в 50–65% случаев. Наиболее полный систематический мета-анализ от 2022 года демонстрирует убедительные преимущества сультиама перед другими ПЭП за счет лучшей переносимости. Сультиам показал наименьшую частоту побочных эффектов в прямом сравнении с левитирацетамом и опосредованном – с вальпроевой кислотой, карбамазепином и окскарбазепином. Лучший по переносимости препарат из группы сравнения – левитирацетам – отменяли более чем в 5 раз чаще, чем сультиам, из-за нежелательных явлений. Кроме того, левитирацетам не зарегистрирован в РФ в монотерапии у детей. Критерий переносимости и безопасности является определяющим в выборе стартового препарата для самокупирующихся возрастзависимых эпилепсий. Поскольку для этих пациентов также характерно наличие когнитивных и поведенческих нарушений, например, синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), положительное действие сультиама на поведение при СДВГ и когнитивные функции, не всегда связанное с действием на эпилепсию, является дополнительным убедительным фактором выбора [15–22].

Согласно накопленному опыту Института им. Святого Луки, профессор Мухин К.Ю., считает, что сультиам может с успехом применяться при следующих синдромах:

- в монотерапии (препарат первого выбора): возрастзависимая фокальная эпилепсия с центрo-темпоральными спайками [16, 17]; возрастзависимая фокальная эпилепсия с вегетативными приступами (синдром Панайотопулоса) [13, 15].
- в монотерапии и в комбинации: детская затылочная эпилепсия со зрительными приступами [15]; ЭЭ/ЭРЭ – СВАС (SWAS) и схожие симптомы [12–15].
- в комбинации: структурные фокальные эпилепсии [12, 15]; идиопатические генерализованные эпилепсии [15]; эпилепсия с миоклонически-атоническими приступами [28–30]; синдром Леннокса-Гасто [35]; синдром инфантильных эпилептических спазмов [5]; эпилептические энцефалопатии, имеющие черты фокальных и генерализованных [15].

В последовавшей дискуссии профессор Белоусова Е.Д. отметила, что среди ингибиторов карбоангидраз сультиам действительно самый «мягкий» препарат (обладает наилучшей переносимостью), что дает ему особые преимущества в детской эпилептологии.

В докладе профессора **Ермоленко Н.А.** «Сультиам при фокальных эпилепсиях» была озвучена возможность применения сультиама как в комбинированной, так и в монотерапии фокальных приступов с или без вторичной генерализации у детей и взрослых с 3 лет и старше (согласно регистрации). Данное положение следует внести в клинические рекомендации, поскольку для многих новых ПЭП существуют ограничения по



применению в монотерапии, особенно у детей. Наталья Александровна представила данные ряда исследований и мета-анализа, включившего 65 рандомизированных клинических исследований (РКИ) с 16 тысячами пациентов с фокальной эпилепсией, принимавших 17 различных ПЭП в монотерапии. Сультиам показал второй результат среди всех препаратов по показателю удержание на терапии (с учетом эффективности и переносимости препарата) с показателем 60% [23].

Эффективность сультиама у детей с рефрактерной фокальной эпилепсией (снижение частоты приступов на 50% и более) была показана в ряде исследований у 65–68% пациентов [23, 24].

Основные выводы доклада: сультиам показал равную карбамазепину эффективность при монотерапии фокальных приступов у детей со структурными фокальными эпилепсиями и один из лучших профилей переносимости и длительности удержания на терапии. Также сультиам показал высокую эффективность и хорошую переносимость с улучшением ЭЭГ и когнитивных функций в качестве дополнительной терапии при рефрактерных фокальных эпилепсиях. Таким образом, сультиам может быть рекомендован в стартовой моно- и комбинированной терапии фокальных приступов с или без вторичной генерализации у пациентов с впервые диагностированной эпилепсией, а также при рефрактерных эпилепсиях с возраста 3 лет и старше.

Маркин А.В. представил данные американских клинических рекомендаций от 2018 г., в которых вигабатрин рекомендован для терапии резистентной фокальной эпилепсии у взрослых с уровнем А, (на основании не менее 2 исследований высшего (I) класса доказательности) [25–27]. Приведены данные эффективности применения сультиама у детей с миоклоническими формами эпилепсии как в монотерапии, так и в дополнительной терапии. В том числе у пациентов с синдромом Доде (эпилепсия с миоклоническими приступами) [28–30]. Представлены также данные влияния сультиама на уменьшение синдрома обструктивного ночного апноэ, которое достаточно часто встречается у пациентов с эпилепсией. Сультиам в двойном слепом плацебо контролируемом рандомизированном исследовании вызывал значительное снижение частоты нарушений дыхания во сне, улучшал ночную оксигенацию ($p < 0,001$) и качество сна у пациентов с умеренным или тяжелым обструктивным апноэ [31, 32].

В завершении председательствующий Карлов В.А. подвел итоги совета, отметил значимость события для российской эпилептологии – появление двух столь долгожданных антиэпилептических препаратов.

Заключение Экспертного совета (29 марта 2024 года). Участники Совета экспертов считают целесообразным при пересмотре клинических рекомендаций, согласно правилам пересмотра (приказ МЗ РФ от 28 февраля 2019 года № 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации»):

1. Включить в качестве противоэпилептических препаратов в раздел «Лечение, включающее медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения» препарат вигабатрин

Рекомендуется применение вигабатрина в качестве противоэпилептического препарата первой линии терапии у детей с синдромом инфантильных эпилептических спазмов (синдром Веста). Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: к препаратам первой линии терапии инфантильных эпилептических спазмов относятся гормоны и/или их комбинация с вигабатрином. У детей с противопоказанием к гормонотерапии или синдромом туберозного склероза вигабатрин – препарат первой линии терапии. Терапия вигабатрином и/или гормонами должна быть начата urgently (как можно скорее, оптимально – через 24 часа после постановки диагноза), в связи с худшим когнитивным прогнозом у детей в случае задержки лечения.

Рекомендуется вигабатрин детям с любым типом приступов, ассоциированных с туберозным склерозом с целью лечения эпилепсии. Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: Вигабатрин является препаратом первой очереди выбора для лечения инфантильных спазмов и других типов приступов при туберозном склерозе. Он обладает хорошей эффективностью отчасти и из-за того, что он обладает некоторым тормозящим эффектом в отношении m-TOR активации, которая имеет место при туберозном склерозе.

Рекомендуется пресимптомное назначение вигабатрина детям с туберозным склерозом при наличии эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме с целью предупреждения развития резистентной эпилепсии и может улучшить отдаленные результаты лечения эпилепсии и развития нервной системы. Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: Формирование интеллектуальной недостаточности у ребенка с туберозным склерозом тесно связано с наличием у него эпилепсии, особенно эпилепсии, стартующей на первом году жизни и протекающей с инфантильными спазмами. Рекомендуется у ребенка первого года жизни с установленным диагнозом туберозного склероза проводить запись ЭЭГ каждый месяц. С профилактической целью вигабатрин назначается с 50 мг/кг в сутки и до 100 мг/кг/сут. Продолжительность терапии определяется индивидуально.

Рекомендуется вигабатрин для комплексной терапии резистентной фокальной эпилепсии со вторичной генерализацией или без (у взрослых и детей). Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Рекомендуется включить следующую информацию о препарате вигабатрин в Приложение А3. «Справочные материалы, включая соответствие показаний к приме-

нению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата»:

Вигабатрин. Рекомендуемая начальная доза для детей с инфантильными эпилептическими спазмами составляет 50 мг/кг/сутки, хотя иногда могут использоваться более высокие дозы. Возможно увеличение дозы до 150 мг на килограмм массы тела в день в зависимости от переносимости препарата. Суточную дозу необходимо титровать в течение 1 недели.

При использовании вигабатрина в форме гранул рекомендуется содержимое пакетика растворить в воде и давать мерным шприцом. 500 мг гранул можно растворить в объеме воды от 1 мл и больше. В таблице пример расчет дозирования при растворении 500 мг вигабатрина гранул в 10 мл воды. Прием препарата рекомендуется разделить на 2 раза в сутки.

Дозы вигабатрина, рекомендованные педиатрическим пациентам массой тела от 3 до 16 кг, мл

Масса тела [кг]	Стартовая доза, 50 мг/кг/сутки	Поддерживающая доза 150 мг/кг/сутки
3	1,5	4,5
4	2	6
5	2,5	7,5
6	3	9
7	3,5	10,5
8	4	12
9	4,5	13,5
10	5	15
11	5,5	16,5
12	6	18
13	6,5	19,5
14	7	21
15	7,5	22,5
16	8	24

Пациенты массой тела свыше 60 кг должны получать дозировку как взрослые пациенты (3000 мг/сутки). Продолжительность терапии определяется индивидуально.

Добавление вигабатрина может значительно снизить частоту приступов у людей с лекарственно-устойчивой фокальной эпилепсией. Обычная начальная доза для детей в комплексной терапии резистентной фокальной эпилепсии составляет 40 мг/кг/сутки в день.

Масса тела, кг	Доза, в день
10–15	0,5–1 г
15–30	1–1,5 г
30–50	1,5–3 г
Более 50	2–3 г (доза для взрослых)

Лечение у взрослых следует начинать с дозы 1000 мг/сут (по 500 мг два раза в день). Общая суточная доза может быть увеличена с шагом 500 мг с недельными интервалами, в зависимости от реакции. Рекомендуемая доза вигабатрина для взрослых составляет 3000 мг/сут (по 1500 мг два раза в день). Рекомендованы регулярные (раз в 6 мес) офтальмологические обследования в отношении полей зрения.

2. Включить в качестве противоэпилептических средств в раздел «Лечение, включающее медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения» препарата сультиам.

Рекомендуется сультиам для лечения фокальных эпилептических приступов с вторичной генерализацией или без в качестве моно- или комбинированной терапии у взрослых и детей с 3 лет. Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1). В том числе:

– рекомендуется сультиам для лечения возраст зависимых форм эпилепсии детского возраста (в том числе возраст зависимой эпилепсии с центротемпоральными спайками) в монотерапии (в том числе – стартовой) и в комбинации. Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

– рекомендуется сультиам для лечения эпилептической энцефалопатии и эпилептической энцефалопатии развития со значительной активацией разрядов во сне и сходных состояний (синоним Электрический эпилептический статус сна или Эпилептическая энцефалопатия с продолженной спайк-волновой активностью во сне, DEE-,EE-SWAS\ESES). Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

– рекомендуется сультиам для лечения поведенческих расстройств, связанных с эпилепсией, гиперактивного поведения, а также синдрома ночного обструктивного апноэ. Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Рекомендуется сультиам для лечения эпилепсии с миоклоническими приступами. Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Рекомендуется включить следующую информацию о препарате сультиам в Приложение А3. «Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата»:

Сультиам. Режим дозирования устанавливают индивидуально в зависимости от клинической картины заболевания, эффективности и переносимости препарата.

Взрослые. Начальная доза 100 мг 2 раза в день или 50 мг 3 раза в день, далее рекомендуемая доза 200 мг 3 раза в день.

Дети. Начальная доза составляет 3–5 мг/кг массы тела в день в равных разделенных дозах, далее оптимальная доза 10–15 мг/кг в день, разделенная в равных дозах на несколько приемов.



Препарат принимают во время или после еды. Лечение следует начинать с низкой дозы, которую постепенно увеличивают до тех пор, пока клинический ответ не станет удовлетворительным. На это может потребоваться четыре недели. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости (например, стаканом воды). Переход с другого препарата на сультиям или комбинированную терапию должен быть постепенным. Следует соблюдать осторожность при установлении оптимальной дозы при наличии почечной или печеночной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bresnahan R, Gianatsi M, Maguire MJ, Tudur Smith C, Marson AG. Vigabatrin add-on therapy for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Jul 30; 7 (7): CD007302. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007302.pub3>.
- Schein Y, Miller KD, Han Y, Yu Y, de Alba Campomanes AG, Binenbaum G, Oatts JT. Ocular examinations, findings, and toxicity in children taking vigabatrin. *J AAPOS*. 2022 Aug; 26 (4): 187.e1–187.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaaapos.2022.05.001>.
- Bakhshandeh Bali MK, Otaghshara SM, Soltansanjari M, Sadighi N, Nasehi MM, Ashrafi MR, Karimzadeh P, Taghdiri MM, Ghofrani M. Electroretinographic responses in epileptic children treated with vigabatrin. *J Child Neurol*. 2014 Jun; 29 (6): 765–8. <https://doi.org/10.1177/0883073813490073>.
- Foroozan, Rod MD. Vigabatrin: Lessons Learned From the United States Experience. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 2018 Dec; 38 (4): p. 442–450. <https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000000609>
- Ramantani G, Bölsterli BK, Alber M, Klepper J, Korinthenberg R, Kurlemann G, Tibussek D, Wolff M, Schmitt B. Treatment of Infantile Spasm Syndrome: Update from the Interdisciplinary Guideline Committee Coordinated by the German-Speaking Society of Neuro-pediatrics. *Neuropediatrics*. 2022 Dec; 53 (6): 389–401. <https://doi.org/10.1055/a-1909-2977>.
- Specchio N, Nabbout R, Aronica E, Auvin S, Benvenuto A, de Palma L, Feucht M, Jansen F, Kotulska K, Sarnat H, Lagae L, Jozwiak S, Curatolo P. Updated clinical recommendations for the management of tuberous sclerosis complex associated epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2023 Aug 30; 47: 25–34. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2023.08.005>.
- Kuchenbuch M, Lo Barco T, Chemaly N, Chiron C, Nabbout R. 15 years of real-world data on the use of vigabatrin in individuals with infantile epileptic spasm syndrome. *Epilepsia*. 2023 Oct 23. <https://doi.org/10.1111/epi.17808>.
- Sampaio LPB, Henriques-Souza AMM, Silveira MRMD, Seguti L, Santos MLSF, Montenegro MA, Antoniuk S, Manreza MLG. Brazilian experts' consensus on the treatment of infantile epileptic spasm syndrome in infants. *Arq Neuropsiquiatr*. 2023 Sep; 81 (9): 844–856. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1772835>.
- Дорофеева М.Ю., Белоусова Е.Д., Пивоварова А.М. Туберозный склероз у детей / Гузева В.И. «Федеральное руководство по детской неврологии» 2 издание, дополненное и переработанное 2023 г. ООО «Валетудо», стр. 576–599.
- Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, Nabbout R, Riney K, Samia P, Guerreiro M, Gwer S, Zuberi SM, Wilmshurst JM, Yozawitz E, Pressler R, Hirsch E, Wiebe S, Cross HJ, Perucca E, Moshé SL, Tinuper P, Auvin S. 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 May 3. <https://doi.org/10.1111/epi.17241>.
- Samanta D, Al Khalili Y. Electrical Status Epilepticus in Sleep. [Updated 2023 Jul 3]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2024 Jan.
- Topçu Y, Kılıç B, Tekin HG, Aydın K, Turanlı G. Effects of sulthiame on seizure frequency and EEG in children with electrical status epilepticus during slow sleep. *Epilepsy Behav*. 2021 Mar; 116: 107793. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.107793>
- Fejerman N, Caraballo R, Cersósimo R, Ferraro SM, Galicchio S, Amartino H. Sulthiame add-on therapy in children with focal epilepsies associated with encephalopathy related to electrical status epilepticus during slow sleep (ESES). *Epilepsia*. 2012 Jul; 53 (7): 1156–61. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.05458.x>.
- Chapman KE, Haubenberger D, Jen E, Tishchenko A, Nguyen T, McMicken C. Unmet needs in epileptic encephalopathy with spike-and-wave activation in sleep: A systematic review. *Epilepsy Res*. 2024 Jan; 199: 107278.
- Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Маркин А.В. Эффективность и переносимость сультияма в лечении эпилепсии: обзор литературы. *Русский журнал детской неврологии*. 2024; 19 (1): 25–40. [Mukhin KYu, Pylaeva OA, Markin AV. Efficacy and tolerability of sulthiame in the treatment of epilepsy: a literature review. *Russian Journal of Child Neurology*. 2024; 19 (1): 25–40. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-1-25-40>.
- Cheng W, Yang Y, Chen Y, Shan S, Li C, Fang L, Zhang W, Lan S, Zhang X. Anti-Seizure Medication Treatment of Benign Childhood Epilepsy With Centrotemporal Spikes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2022 Mar 10; 13: 821639. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.821639>.
- Tan HJ, Singh J, Gupta R, de Goede C. Comparison of antiepileptic drugs, no treatment, or placebo for children with benign epilepsy with centro temporal spikes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Sep 5; 2014 (9): CD006779. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006779.pub2>.
- Gerstl L, Willimsky E, Rémi C, Noachtar S, Borggräfe I, Tacke M. A Systematic Review of Seizure-Freedom Rates in Patients With Benign Epilepsy of Childhood With Centrotemporal Spikes Receiving Antiepileptic Drugs. *Clin Neuropharmacol*. 2021 Mar–Apr 01; 44 (2): 39–46. <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000435>.
- Miranda MJ, Ahmad BB. [Treatment of rolandic epilepsy]. *Ugeskr Laeger*. 2017 Nov 27; 179 (48): V06170482.
- Steinruecke M, Gillespie C, Ahmed N, Bandyopadhyay S, Duklas D, Ghahfarokhi MH, Henshall DE, Khan M, de Koning R, Madden J, Marston JSN, Mohamed RAA, Nischal SA, Norton EJ, Parameswaran G, Vasilica AM, Wei JOY, Williams CE, Williams F, Agrawal S, Grigoratos DN, Israni A, Kumar R, McCrea N, Patel J, Petropoulos MC, Singh J; Neurology and Neurosurgery Interest Group (NANSIG). Care and three-year outcomes of children with Benign Epilepsy with Centro-Temporal Spikes in England. *Epilepsy Behav*. 2023 Nov; 148: 109465. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2023.109465>
- Kneebone GM. The use of sulthiame («Осполют») in the epileptic child with the hyperkinetic syndrome. *Med J Aust*. 1968 Dec 14; 2 (24): 1096–7. doi: 10.5694/j.1326-5377.1968.tb83437.x.
- Stephani U, Carlsson G. The spectrum from BCECTS to LKS: The Rolandic EEG trait-impact on cognition. *Epilepsia*. 2006; 47 Suppl 2: 67–70. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00694.x>.
- Campos MS, Ayres LR, Morelo MR, Marques FA, Pereira LR. Efficacy and Tolerability of Antiepileptic Drugs in Patients with Focal Epilepsy: Systematic Review and Network Meta-analyses. *Pharmacotherapy*. 2016 Dec; 36 (12): 1255–1271. <https://doi.org/10.1002/phar.1855>.
- Swiderska N, Hawcutt D, Eaton V, Stockton F, Kumar R, Kneen R, Appleton R. Sulthiame in refractory paediatric epilepsies: an experience of an 'old' antiepileptic drug in a tertiary paediatric neurology unit. *Seizure*. 2011 Dec; 20 (10): 805–8. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2011.08.006>.
- Kanner AM, Ashman E, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy Currents*. 2018; 18 (4): 269–278. <https://doi.org/10.5698/1535-7597.18.4.269>
- French JA, Mosier M, Walker S, Sommerville K, Sussman N. A double blind, placebo-controlled study of vigabatrin three g/day in patients with uncontrolled complex partial seizures. Vigabatrin Protocol 024 Investigative Cohort. *Neurology*. 1996; 46: 54–61.

27. Dean C, Mosier M, Penry K. Dose-Response Study of Vigabatrin as add-on therapy in patients with uncontrolled complex partial seizures. *Epilepsia*. 1999; 40: 74–82.
28. Ben-Zeev B, Watemberg N, Lerman P, Barash I, Brand N, Lerman-Sagie T. Sulthiame in childhood epilepsy. *Pediatr Int*. 2004 Oct; 46 (5): 521–4. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200x.2004.01954.x>.
29. Lerman P, Nussbaum E. The use of sulthiame- in myoclonic epilepsy of childhood and adolescence. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1975; 60: 7–12. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1975.tb01382.x>.
30. Caraballo RH, Reyes Valenzuela G, Fortini S, Espeche A, Gamboni B, Bautista C, Cachia P, Semprino M, Gallo A, Galicchio S. Use of sulthiame as add-on therapy in children with myoclonic atonic epilepsy: A study of 35 patients. *Epilepsy Behav*. 2022 Jun; 131 (Pt A): 108702. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2022.108702>.
31. Hedner J, Stenlöf K, Zou D, Hoff E, Hansen C, Kuhn K, Lennartz P, Grote L. A Randomized Controlled Clinical Trial Exploring Safety and Tolerability of Sulthiame in Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 Jun 15; 205 (12): 1461–1469. <https://doi.org/10.1164/rccm.202109-2043OC>.
32. Sivathamboo S, Myers KA, Pattichis A, White EJ, Ku KN, O'Brien TJ, Perucca P, Kwan P. Sleep and respiratory abnormalities in adults with developmental and epileptic encephalopathies using polysomnography and video-EEG monitoring. *Epilepsia Open*. 2023 Sep; 8 (3): 1157–1168. <https://doi.org/10.1002/epi4.12772>. Epub 2023 Jun 12.
33. Общая характеристика лекарственного препарата вигабатрин (Инфира®) РУН® ЛП- № (002112)-(РГ-РУ) от 16.11.2023.
34. Общая характеристика лекарственного препарата сультиама (Талпса®) РУН® ЛП-№ (00293)-(РГ-РУ) от 04.08.2023.
35. Caraballo RH, Flesler S, Reyes Valenzuela G, Fortini S, Chacón S, Ross L, Noli D. Sulthiame add-on therapy in children with Lennox-Gastaut syndrome: A study of 44 patients. *Seizure*. 2018 Nov; 62: 55–58. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.09.019>.

Поступила: 5.03.2024

Принята к опубликованию: 25.03.2024

Received: 5.03.2024

Accepted for publication: 25.03.2024

Сведения об авторах

Карлов Владимир Алексеевич – член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор кафедры неврологии лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ; президент Российской Противозепилептической Лиги, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0001-5344-6178>;

Мухин Константин Юрьевич – д. м. н., профессор, руководитель Клиники и Института Детской Неврологии и Эпилепсии им. Святого Луки, Москва. <https://orcid.org/0000-0001-8855-7740>

Бурд Сергей Георгиевич – д. м. н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва; руководитель отдела эпилепсии и пароксизмальных заболеваний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва. <https://orcid.org/0000-0003-0804-7076>

Лебедева Анна Валерьяновна – д. м. н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, заведующая ОМО по неврологии, ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», Москва. <https://orcid.org/0000-0001-8712-4775>

Белоусова Елена Дмитриевна – д. м. н., профессор ОСП НИКИ педиатрии и детской хирургии им. Ю.Е. Вельтищева ФГБАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, зав. отделом психоневрологии и эпилептологии, Москва. <https://orcid.org/0000-0003-3594-6974>

Ермоленко Наталья Александровна – д. м. н., главный детский невролог Воронежской области, заведующий неврологическим отделением № 2 БУЗ ВО «ВОДКБ № 1», Воронеж. <https://orcid.org/0000-0001-7197-6009>

Киссин Михаил Яковлевич – д. м. н., профессор кафедры психиатрии и наркологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета; руководитель Городского эпилептологического центра Санкт-Петербурга, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-4186-5911>

Власов Павел Николаевич – д. м. н., профессор кафедры неврологии лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ. <https://orcid.org/0000-0001-8321-5864>

Маслова Наталья Николаевна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Смоленский ГМУ», Смоленск. <https://orcid.org/0000-0003-0183-5643>

Труханская Яна Александровна – специалист организационно-методического отдела по неврологии ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», Москва

Глоба Оксана Валерьевна – к. м. н., врач-невролог, доцент кафедры педиатрии и детской ревматологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Москва; старший научный сотрудник ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» МЗ РФ, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-6084-4892>

Липатова Людмила Валентиновна – д. м. н., профессор кафедры клинической медицины и психологии ЧОУВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», руководитель Центра лечения эпилепсии ООО «АВА ПЕТЕР» Клиники «Скандинавия», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0001-9988-3525>

Морозова Елена Александровна – д. м. н., доцент, заведующая кафедрой детской неврологии им. проф. А.Ю. Ратнера КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань. <https://orcid.org/0000-0003-3794-215X>

Рудакова Ирина Геннадьевна – д. м. н., профессор кафедры неврологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва.

Жидкова Ирина Александровна – д. м. н., профессор кафедры неврологии лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-9566-6571>

Маркин Александр Владимирович – ООО «Ринфарм», Москва. <https://orcid.org/0000-0003-1246-4833>



About the authors

Karlov Vladimir A. – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor, Russian University of Medicine; President of the Russian League Against Epilepsy, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-5344-6178>

Mukhin Konstantin Yu. – MD, PhD, Professor, Head of the St. Luka Clinic and Institute of Child Neurology and Epilepsy, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-8855-7740>

Burd Sergey G. – MD, PhD, Professor, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University; Head of the Department of Paroxysmal Diseases of the Federal Centre of Brain Research and Neurotechnologies of Federal Medical-Biological Agency, Moscow. <https://orcid.org/0000-0003-0804-7076>

Lebedeva Anna V. – MD, PhD, Professor, Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-8712-4775>

Belousova Elena D. – MD, PhD, Professor, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University, Head of the Psychoneurology and Epileptology Department, Moscow. <https://orcid.org/0000-0003-3594-6974>

Ermolenko Natalya A. – MD, PhD, Head of the Neurology Department, Voronezh State, Medical University, Voronezh

Kissin Mukhail Yu. – MD PhD, Professor at the Department of Psychiatry and Narcology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg; Head of the Saint-Petersburg Epileptology Centre, Saint Petersburg

Vlasov Pavel N. – MD, PhD, Professor of the Chair of Neurology, Medical Faculty, Russian University of Medicine, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-8321-5864>

Maslova Natalya N. – MD, PhD, Professor, Chief of Chair of Neurology and Neurosurgery, Smolensk State Medical University, Smolensk. <https://orcid.org/0000-0003-0183-5643>

Truhanskaya Yana A. – specialist of the organizational and methodological department for neurology of the Institute of Health Organization and Medical Management of the Moscow Department of Health, Moscow.

Globa Oksana V. – MD, PhD, Associate Professor of the Chair of Pediatrics and Pediatric Rheumatology of the First Moscow State Medical University named after. I.M. Sechenov; senior researcher at the Federal State Institution «National Medical Research Center for Children's Health», Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-6084-4892>

Lipatova Lyudmila V. – MD, PhD, Professor of the Department of Clinical Medicine and Psychology of the St. Petersburg Medical and Social Institute, Head of the Epilepsy Treatment Center of AVA PETER LLC, Scandinavia Clinic, St. Petersburg

Morozova Elena A. – MD, PhD, Head of the Chair of Pediatric Neurology n.a. Professor A.Yu. Ratner, Kazan State Medical University, branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan.

Rudakova Irina G. – MD, PhD, Professor, Chair of Neurology, Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow.

Zhidkova Irina A. – MD, PhD, Professor of the Chair of Neurology, Medical Faculty, Russian University of Medicine, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-9566-6571>

Markin Alexander V. – Rinpharm LLC, Moscow. <https://orcid.org/0000-0003-1246-4833>

Клинико-диагностические критерии MELAS-синдрома. Описание клинического случая

С.Г. БУРД^{1,2}, А.В. ЛЕБЕДЕВА^{1,2}, Ю.В. РУБЛЕВА¹, Н.В. ПАНТИНА¹, А.В. ЮРЧЕНКО¹, М.А. БОГОМАЗОВА¹, И.И. КОВАЛЕВА¹, А.П. ЕФИМЕНКО¹, Т.А. БОКИТЬКО¹, И.К. АРЯСОВА², О.А. ПОЛИЩУК³

¹ ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА, Российской Федерации. 117513, Москва, ул. Островитянова, дом 1, строение 10

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 117997, Москва, ул. Островитянова, дом 1

³ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

РЕЗЮМЕ Синдром MELAS (митохондриальная энцефалопатия с лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами) – редкое митохондриальное заболевание. Диагностические критерии MELAS включают типичные проявления заболевания: инсультоподобные эпизоды, энцефалопатию, эпилептические приступы, снижение слуха и зрения, мышечную слабость; признаки митохондриальной дисфункции (лабораторные или гистологические), а также выявление мутации генов митохондриальной ДНК. Клинические признаки MELAS не всегда одинаковы на ранних стадиях заболевания, а корреляции между клиническими проявлениями и патофизиологией до конца не выяснены. Считается, что точечные мутации в гене tRNA^{Leu}(UUR) DNAm^t, в основном A3243G, ответственны за более чем 80% случаев MELAS. Морфологические изменения, наблюдаемые при биопсии мышц при MELAS, включают выявление феномена «рваных красных волокон» и наличие реакции сосудов на сукцинатдегидрогеназу. Несмотря на то что убедительной патогенетической терапии, излечивающей митохондриальные заболевания, не разработано, исследования показали, что терапия L-аргинином уменьшает выраженность симптомов инсультоподобных эпизодов и снижает частоту и тяжесть этих эпизодов. Кроме того, карнитин и коэнзим Q10 также широко используются при синдроме MELAS, однако без доказанной эффективности. В данной статье освещены основные диагностические критерии данного заболевания, проведен обзор подходов к терапии, а также представлен клинический случай пациента с синдромом MELAS.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: митохондриальные энцефалопатии, MELAS-синдром, инсультоподобные эпизоды, эпилепсия, миопатия, нейро-сенсорная тугоухость

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Бурд С.Г., Лебедева А.В., Рублева Ю.В., Пантина Н.В., Юрченко А.В., Богомазова М.А., Ковалева И.И., Ефименко А.П., Бокитко Т.А., Арясова И.К., Полищук О.А. Клинико-диагностические критерии MELAS-синдрома. Описание клинического случая. Эпилепсия и пароксизмальные состояния под руководством В.А. Карлова. 2024; 2 (2): 33–43. doi.org/10.34707/EpiKar.2024.2.2.004

Clinical and diagnostic criteria of MELAS syndrome. Description of a clinical case

SG BURD^{1,2}, AV LEBEDEVA^{1,2}, YuV RUBLEVA¹, NV PANTINA¹, AV YURCHENKO¹, MA BOGOMAZOVA¹, II KOVALEVA¹, AP EFIMENKO¹, TA BOKITKO¹, IK ARYASOVA², OA POLISHCHUK³

¹ Federal center of brain research and neurotechnologies of Federal Medical Biological Agency, Russia, Moscow, Ostrovityanova street 1, building 10, Index 117513

² Pirogov Russian National Research Medical University, Russia, Moscow, Ostrovityanova street 1, Index 117997

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya str., 8, bld. 2

Summary. MELAS syndrome is a rare mitochondrial disease. Diagnostic criteria for MELAS include typical manifestations of the disease: stroke-like episodes, encephalopathy, epileptic seizures, hearing and vision loss, muscle weakness; signs of mitochondrial dysfunction (laboratory or histologic), and detection of mitochondrial DNA gene mutation. The clinical features of MELAS are not always uniform in the early stages of the disease, and the correlations between clinical manifestations and pathophysiology are not fully elucidated. Point mutations in the tRNA^{Leu}(UUR) DNAm^t gene, mainly A3243G, are thought to be responsible for more than 80% of MELAS cases. Morphologic changes observed in muscle biopsies in MELAS include the finding of a «ragged red fibers» phenomenon and the presence of a vascular response to succinate dehydrogenase. Although no conclusive pathogenetic therapy curing mitochondrial disease has been developed, studies have shown that L-arginine therapy reduces the severity of symptomatic stroke-like episodes and decreases the frequency and severity of these episodes. In addition, Carnitine and Coenzyme Q10 are also widely used in MELAS syndrome, but without proven efficacy. This article highlights the main diagnostic criteria for this disease, reviews therapeutic approaches, and presents a clinical case.

Keywords: mitochondrial encephalomyopathies, MELAS syndrome, stroke-like episodes, epilepsy, myopathy, neurosensory hearing loss

Conflicts of interests. The authors declare the absence of possible conflicts of interests.

For citation: Burd SG, Lebedeva AV, Rubleva YuV, Pantina NV, Yurchenko AV, Bogomazova MA, Kovaleva II, Efimenko AP, Bokitko TA, Arjasova IK, Polishchuk OA. Clinical and diagnostic criteria of MELAS syndrome. Description of a clinical case. Epilepsy and paroxysmal conditions under the guidance of VA Karlov. 2024; 2 (2): 33–43. https://doi.org/10.34707/EpiKar.2024.2.2.004

Введение

Митохондриальные энцефаломиопатии – группа заболеваний, обусловленных дефектами окислительного фосфорилирования и поражающих наиболее энергозависимые ткани организма: головной мозг, скелетные мышцы и миокард, а также в меньшей степени – поджелудочную железу, орган зрения, почки, печень. Они занимают важное место среди нейрометаболических заболеваний в детском возрасте с частотой 1 на 11 000 детей, а также имеют высокую распространенность среди взрослых. Первая патогенная мутация митохондриальной ДНК человека (мтДНК) была обнаружена в 1988 г. С тех пор зарегистрировано более 100 мутаций мтДНК, включая точечные мутации генов, кодирующих РНК-переносчик, рибосомальную РНК и белки, а также крупномасштабные делеции [1].

Тип наследования митохондриальных болезней может быть различным, что связано с особенностями двойного генома митохондрий. Так как мтДНК в организме имеет почти исключительно материнское происхождение, при передаче митохондриальной мутации потомству в родословной имеет место материнский тип наследования – болеют все дети больной матери. Однако заболевание может передаваться по классическим менделевским законам, если мутация происходит в ядерном гене, кодирующем синтез митохондриального белка. Мутация мтДНК (обычно – делеция) также может возникать *de novo* на ранней стадии онтогенеза, и тогда заболевание проявляется как спорадический случай [2, 3].

Выраженность симптомокомплекса митохондриальных болезней определяется: тяжестью мутации мтДНК; процентным содержанием мутантной мтДНК в конкретных органах и тканях; энергетической потребностью и «порогом чувствительности» органов и тканей, содержащих мтДНК к дефектам окислительного фосфорилирования [2, 4].

Для митохондриальных энцефаломиопатий характерны общие признаки, отражающие наличие митохондриальной дисфункции и нарушение энергетического метаболизма: 1) повышение уровня лактата и пирувата в крови и/или спинномозговой жидкости; 2) феномен «рваных красных волокон» – пролиферация и очаговое скопление генетически измененных аномальных митохондрий по краю мышечного волокна; 3) дефицит цитохром-С-оксидазы в мышечных волокнах, выявляемый при гистохимическом исследовании; 4) электронно-микроскопические признаки патологии митохондрий (аномалии формы и размеров, нарушение конфигурации крист, наличие паракристаллических включений и др.) [1, 2].

Наиболее часто встречающиеся митохондриальные энцефаломиопатии:

- синдром MELAS (митохондриальная энцефалопатия с лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами);
- синдром MERRF (миоклонус эпилепсия с «рванными красными волокнами»);
- синдром NARP (невропатия, атаксия и пигментный ретинит);

- синдром Кернс–Сейра (хроническая прогрессирующая наружная офтальмоплегия, характеризующаяся опущением верхнего века, пигментная ретинопатия);
- атрофия зрительных нервов Лебера [1, 2].

Этиопатогенез синдрома MELAS

Синдром митохондриальной энцефаломиопатии, лактат-ацидоза и инсультоподобных эпизодов (MELAS) – одно из наиболее частых митохондриальных заболеваний, наследуемых по материнской линии, которое впервые было выявлено в 1984 г. [5]. Молекулярная основа синдрома MELAS впервые обнаружена в 1990 г., когда было установлено, что переход аденина в гуанин в положении 3243 мтДНК (m.3243A > G) в гене MT-TL1, кодирующем tRNA^{Leu}(UUR), ассоциирован с этим синдромом [6, 7]. Другие мутации (например, m.3271TNC и m.3252ANG) в гене MT-TL1 также могут вызывать синдром MELAS. В редких случаях данный синдром может быть ассоциирован с мутациями в других митохондриальных генах, в том числе MT-TL2, кодирующий tRNA^{Leu}(CUN), MT-TK, кодирующий tRNA^{Lys}, MT-TH, кодирующий tRNA^{His}, MT-TQ, кодирующий tRNA^{Gln}, MT-TF, кодирующий tRNA^{Phe}, MT-TV, кодирующий tRNA^{Val}, MT-ND1, MT-ND4, MT-ND5 и MT-ND6, кодирующие субъединицы комплекса I, MT-CO2 и MT-CO3 кодирующие субъединицы комплекса IV, и MT-CYB, кодирующий субъединицу комплекса III [8, 9].

Мутация m.3243A > G приводит к нарушению митохондриальной трансляции и синтеза белков, включая субъединицы митохондриального комплекса электронно-транспортной цепи, что приводит к нарушению выработки энергии митохондриями [10]. Неспособность дисфункциональных митохондрий вырабатывать достаточное количество энергии для удовлетворения потребностей различных органов приводит к мультиорганной дисфункции, наблюдаемой при синдроме MELAS. Дефицит энергии также может стимулировать пролиферацию митохондрий в гладкомышечных и эндотелиальных клетках мелких кровеносных сосудов, что приводит к ангиопатии и нарушению перфузии крови в микрососудах различных органов [9]. Эти события способствуют развитию осложнений, наблюдаемых при синдроме MELAS, в частности инсультоподобных эпизодов. Кроме того, при синдроме MELAS наблюдается дефицит оксида азота, который может способствовать осложнениям [9, 10]. Основные этиопатогенетические механизмы развития синдрома MELAS отражены на рис. 1.

Клинико-диагностические критерии синдрома MELAS

Синдром MELAS – мультиорганное заболевание с различными проявлениями, включающими инсультоподобные эпизоды, нарушение когнитивных функций вплоть до деменции, эпилептические приступы, молочнокислую ацидемию, миопатию, головные боли, нарушение слуха, диабет и низкий рост. Типичный возраст

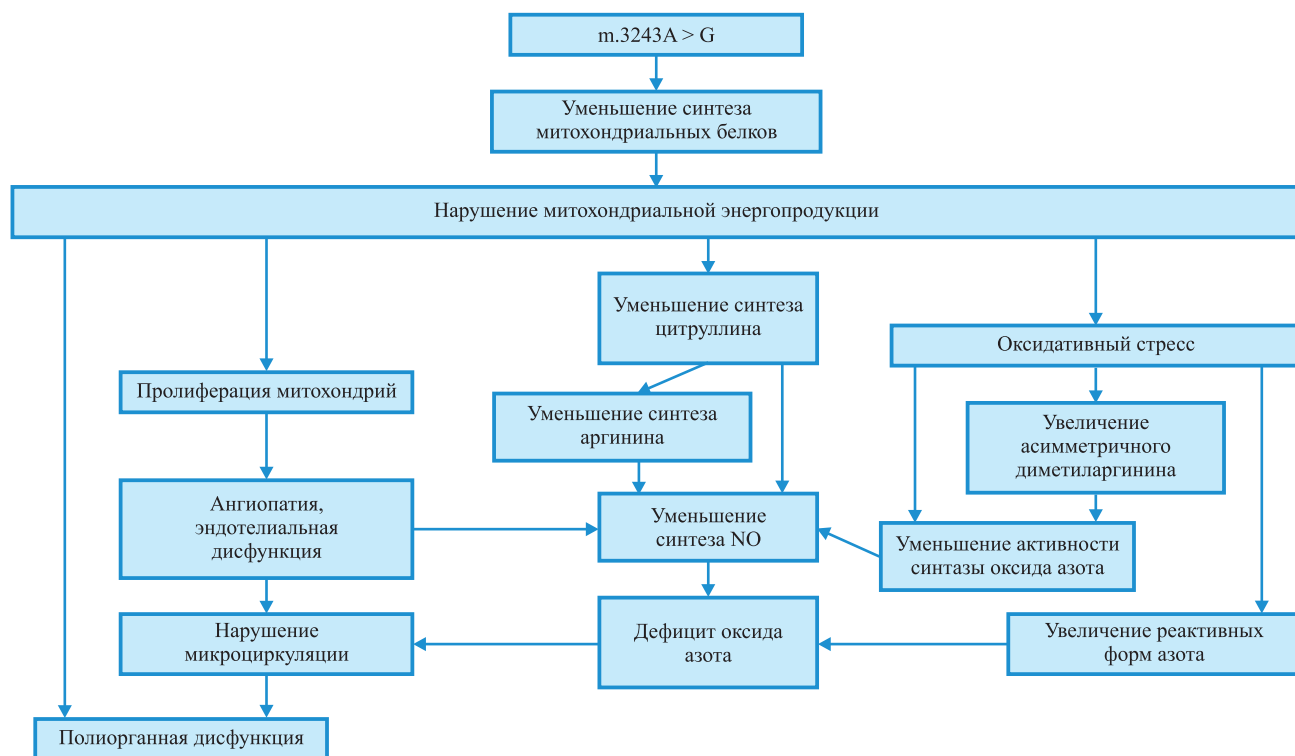


Рис. 1. Патогенез синдрома MELAS [9]

начала заболевания – детский, причем у 65–76 % больных оно проявляется до 20 лет. Только 5–8% людей заболевают в возрасте до 2 лет и 1–6% – после 40 лет [11–14].

У людей синдром MELAS часто дебютирует с полиморфной симптоматикой.

В табл. 1 представлены клинические проявления синдрома MELAS, упорядоченные по их распространенности [9, 11, 12, 14].

Инсультоподобные эпизоды – одна из кардинальных особенностей синдрома MELAS – встречается у 84–99% больных [9, 11, 12]. Клинически эти эпизоды проявляются частично обратимой афазией, корковой потерей зрения, нарушениями двигательных функций, головной болью, изменением психического состояния и эпилептическими приступами с последующим прогрессирующим нарастанием неврологического дефи-

цита. Пораженные участки при нейровизуализации не соответствуют классическому сосудистому распределению (поэтому их называют «инсультоподобными»), они асимметричны, преимущественно в височных, теменных и затылочных долях, и могут быть ограничены корковыми областями или вовлекать подкорковое белое вещество [5, 14]. Магнитно-резонансная (МР) ангиография головного мозга обычно не выявляет патологии. МР-спектроскопия показывает снижение сигнала от N-ацетиласпартата и накопление лактата [14]. Высокий уровень лактата в желудочках, измеренный с помощью МР-спектроскопии, коррелирует со степенью неврологических нарушений у лиц с синдромом MELAS [15]. При нейровизуализации, помимо вышеупомянутых инсультоподобных очагов, могут также визуализироваться кальцификаты базальных ганглиев [12].

Таблица 1

Клинические проявления синдрома MELAS [9]

Частота, %	Проявление
1 90	Инсультоподобные эпизоды, деменция, эпилептические приступы, лактат-ацидоз, феномен «рваных красных волокон», непереносимость нагрузки
75–89	Гемипарез, корковые нарушения зрения, головные боли, нарушения слуха, мышечная слабость
50–74	Периферическая невропатия, нарушения памяти, нарушения гнозиса, повторяющаяся рвота, низкорослость
25–49%	Кальцификация базальных ганглиев, миоклонус, атаксия, нарушения уровня сознания, нарушения походки, депрессия, психомоторное возбуждение, психотические нарушения, сахарный диабет
Менее 25%	Атрофия зрительного нерва, пигментная ретинопатия, прогрессирующая наружная офтальмоплегия, задержка моторного развития, кардиомиопатия, нарушения сердечной проводимости, поражение почек, витилиго



Когнитивные нарушения, вплоть до деменции, встречаются у 40–90 % больных [11, 12]. Как лежащая в основе заболевания неврологическая дисфункция, так и накапливающиеся повреждения коры головного мозга, вызванные инсультоподобными эпизодами, способствуют развитию деменции, которая проявляется расстройствами памяти и внимания, нарушениями восприятия, нарушениями речи [14]. Кроме того, несмотря на относительную сохранность лобной доли при нейровизуализации, наблюдается дефицит исполнительных функций, что позволяет предположить наличие дополнительного нейродегенеративного процесса, помимо повреждений, вызванных инсультоподобными эпизодами [14].

Эпилептические приступы – еще одно распространенное неврологическое проявление, встречающееся у 71–96% лиц с синдромом MELAS [9, 11, 12]. Несмотря на очаговый характер поражения мозга, при инсультоподобных эпизодах могут возникать не только фокальные, но и первично-генерализованные приступы. Наиболее часто встречаются миоклонические приступы, возникающие изолированно или в сочетаниях с фокальными (моторными), тоническими, клоническими и тонико-клоническими [16–18]. Первично-генерализованные приступы при синдроме MELAS описаны как при «нормальной» нейровизуализации, так и при наличии отклонений, включая инсультоподобные эпизоды, поражения белого вещества, атрофию коры головного мозга, агенезию или гипогенезию мозолистого тела. Приступы могут возникать при синдроме MELAS как проявление инсультоподобного эпизода или независимо от него и даже могут провоцировать инсультоподобный эпизод [19].

Рецидивирующие головные боли встречаются у 54–91 % лиц с синдромом MELAS [11, 12, 14]. Мигренозные головные боли в виде повторяющихся приступов сильной пульсирующей головной боли могут сопровождаться повторными эпизодами рвоты, являются типичными для лиц с синдромом MELAS и могут провоцировать клинику инсультоподобных эпизодов [20]. С другой стороны, во время инсультоподобных эпизодов эти приступы головной боли часто бывают более сильными [9].

Нарушение слуха встречается у 71–77 % лиц с синдромом MELAS [12, 14]. Сенсоневральная тугоухость при синдроме MELAS, обычно прогрессирующая, часто является ранним клиническим проявлением [14]. Снижение слуха обычно происходит постепенно, симметрично и первоначально затрагивает высокие частоты. Потеря слуха при синдроме MELAS, по-видимому, обусловлена дисфункцией улитки, вероятно, в результате метаболической недостаточности сосудистого стриятума и наружных волосковых клеток [21].

Периферическая нейропатия – еще одно распространенное проявление синдрома MELAS, встречающееся у 22–77 % больных. Полинейропатия при синдроме MELAS обычно хроническая, прогрессирующая, сенсомоторная преимущественно дистальная. Исследования нервной проводимости обычно подтверждают наличие аксональной или смешанной (аксональной и демиелинизирующей) нейропатии [14, 22, 23].

Другие неврологические проявления при синдроме MELAS включают миоклонус, атаксию, эпизоды измененного сознания [12]. Также при синдроме MELAS могут наблюдаться психические нарушения, например, депрессия, биполярное расстройство, тревога, психоз и изменения личности [24].

Важным проявлением его является миопатия. Непереносимость физических нагрузок и мышечная слабость встречаются у 73–100 и 42–89% соответственно [11, 12, 14]. Задержка моторного развития отмечается у 23% больных детей [25]. Кардиомиопатия наблюдается у 18–30% лиц с синдромом MELAS [11, 12]. Имеют место как дилатационная, так и гипертрофическая кардиомиопатия, однако более типична необструктивная концентрическая гипертрофия [14]. Аномалии сердечной проводимости, включая синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, отмечаются у 13–27% лиц с синдромом MELAS [12, 25, 26]. Офтальмологические нарушения при данном синдроме могут включать атрофию зрительного нерва, пигментную ретинопатию и офтальмоплегию [9, 12].

Гастроинтестинальные проявления бывают у 64–77% больных [12, 14]. Рецидивирующая или циклическая рвота – самая распространенная гастроинтестинальная жалоба при синдроме MELAS. Диарея, запор, нарушение моторики желудка, кишечная псевдообструкция и рецидивирующий панкреатит также были зарегистрированы [27].

Диабет встречается у 21–33% лиц [11, 14]. При синдроме MELAS он проявляется в среднем в возрасте 38 лет и может быть 1-го или 2-го типа [28], иногда встречается дефицит гормона роста: люди с этим синдромом обычно ниже ростом по сравнению с членами их семей, не страдающих этим заболеванием [29]. Низкий рост отмечается у 33–82% больных [11, 14]. Гипотиреоз, гипогонадотропный гипогонадизм и гипопаратиреоз также были зарегистрированы у лиц с синдромом MELAS [30–32].

Почечные проявления его включают проксимальную тубулопатию Фанкони, протеинурию и фокальный сегментарный гломерулосклероз [33]. В литературе есть отдельные сообщения о легочной гипертензии у лиц с данным синдромом [34]. Дерматологические проявления, включая витилиго и диффузную эритему с ретикулярной пигментацией, нечастые проявления синдрома [35, 36]. Также сообщается о хронической анемии у этих больных [37].

У пациентов с подозрением на синдром MELAS важно проводить гистологические исследования мышечной ткани. При окрашивании гематоксилином и эозином выявляются рассеянные вакуолизованные мышечные волокна с четким окружающим ободком. При использовании окраски по Гомори, можно увидеть феномен «рваных красных волокон», которые представляют собой пролиферацию митохондрий под плазматической мембраной мышечных волокон, в результате чего контур мышечного волокна становится неровным. Пролiferированные митохондрии также окрашиваются сукцинатдегидрогеназой, создавая вид «рваных синих волокон» [9, 14, 38]. Хотя «рваные красные волокна» присутствуют при многих других митохондриальных заболеваниях, например MERRF (миоклоническая

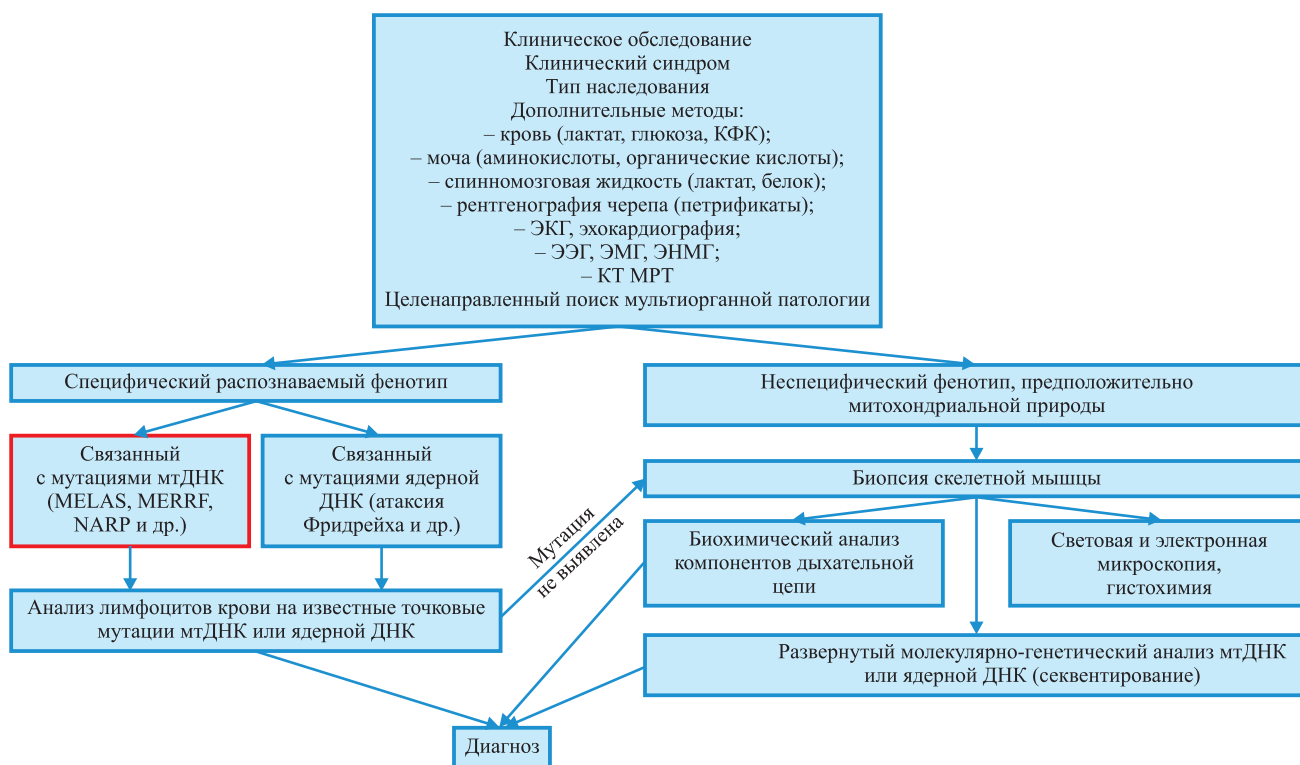


Рис. 2. Общий алгоритм диагностики митохондриальных энцефаломиопатий [2]

эпилепсия с рваными мышечными волокнами), при MELAS мышечные волокна положительно окрашиваются цитохром С-оксидазой [38]. Другая характерная особенность синдрома MELAS – чрезмерная митохондриальная пролиферация митохондрий, наблюдаемая в гладкомышечных и эндотелиальных клетках внутримышечных кровеносных сосудов, выявляемая с помощью окраски на сукцинатдегидрогеназу [9, 14].

Лактатацидоз крови – кардинальный признак, который присутствует у 94 % пациентов с синдромом MELAS, также повышен у большинства людей и уровень лактата ЦСЖ [12]. Однако лактатацидоз не специфичен для синдрома MELAS, так как он может встречаться и при других митохондриальных, метаболических и си-

стемных заболеваниях. Также в СМЖ может регистрироваться повышенный уровень белка [12].

Общий алгоритм диагностики митохондриальных энцефаломиопатий, в том числе синдрома MELAS, отражен на рис. 2.

Лечение синдрома MELAS

Специфического консенсусного подхода к лечению синдрома MELAS не существует. Лечение в основном симптоматическое и должно проводиться с участием мультидисциплинарной команды, в которую могут входить невролог, кардиолог, эндокринолог, сурдолог,

Таблица 2

Диагностические критерии MELAS (Yatsuga et al., 2012) [11]

Категория А Клинико-инструментальные проявления инсультоподобных эпизодов	Категория В Признаки митохондриальной дисфункции
1. Головная боль с рвотой 2. Эпилептические приступы 3. Гемиплегия 4. Кортикальная слепота или гемианопсия 5. Ишемические очаги, выявляемые по КТ/МРТ ГМ	1. Высокий уровень лактата в плазме крови (более 2 ммоль/л) и/или спинномозговой жидкости или дефицит активности ферментов, связанных с митохондриями 2. Митохондриальные аномалии в биоптатах мышц («рваные красные волокна» в модифицированном трихромном окрашивании по Гомори, волокна с дефицитом цитохром с-оксидазы или аномальные митохондрии при электронной микроскопии) 3. Определенная генная мутация, связанная с MELAS
Критерии, определяющие синдром MELAS: 2 пункта категории А и 2 пункта категории В (4 пункта или более)	
Критерии, поддерживающие синдром MELAS: 1 пункт из категории А и 2 пункта из категории В (не менее 3 пунктов)	



офтальмолог, физио- и эрготерапевты, психолог и социальный работник [9].

Терапия синдрома MELAS складывается из лечения ассоциированных осложнений.

Эпилептические приступы поддаются традиционной противосудорожной терапии. Однако следует избегать назначения вальпроевой кислоты при лечении эпилепсии из-за ее негативного воздействия на митохондриальную функцию. С клинической точки зрения, вальпроевая кислота может привести к ухудшению течения заболевания у пациентов с синдромом MELAS [17, 39]. Другие противосудорожные препараты, которые могут влиять на митохондриальный метаболизм, включают фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин, окскарбазепин, этосуксимид, зонисамид, топирамат, габапентин и вигабатрин [40]. Наиболее перспективным в отношении терапии эпилептических приступов у пациентов с синдромом MELAS может рассматриваться леветирацетам, также отмечается возможное нейропротективное действие его [41].

При мигренозных головных болях обычно используются стандартные анальгетики [9]. При сенсоневральной тугоухости успешно применяются кохлеарные имплантаты [42].

Диабет можно лечить с помощью модификации рациона питания с применением пероральных гипогликемических средств, однако, часто требуется инсулинотерапия [9]. Применение метформина следует избегать у лиц с синдромом MELAS в связи с тем, что он может вызывать молочнокислый ацидоз [14].

Регулярные физические упражнения способствуют улучшению физического состояния у людей с синдромом MELAS. Тренировки на выносливость могут стимулировать биогенез митохондрий, а тренировки на сопротивление – перенос нормальных митохондриальных шаблонов из клеток-сателлитов в зрелую мышцу, что может снизить гетероплазмия мутаций [43].

На основании ограниченных клинических исследований при синдроме MELAS используются некоторые биологически активные добавки, включая антиоксиданты и кофакторы [44]. Исследования показали, что терапия L-аргинином может быть полезной для лечения и профилактики инсультоподобных эпизодов. Внутривенная инфузия L-аргинина в острой фазе уменьшает клинические проявления инсультоподобных эпизодов, в то время как пероральный прием L-аргинина в межприступный период снижает частоту и тяжесть инсультоподобных эпизодов [45, 46]. Доза L-аргинина для внутривенного введения составляет 0,5 г/кг для детей или 10 г/м² массы тела для взрослых с аналогичной суточной дозой, которую следует принимать перорально три раза в день во время межприступного периода [44]. Однако необходимо учитывать, что передозировка L-аргинина может вызвать гипотензию и тяжелую гипонатриемию (возможно, вследствие натрийуреза, обусловленного повышением продукции оксида азота), а также развитие центрального понтинного/экстрапонтинного миелинолиза при быстрой коррекции гипонатриемии [47]. Предполагается, что терапевтический эффект аргинина при инсультоподобных эпизодах при синдроме MELAS обусловлен увеличением доступности NO, что приво-

дит к улучшению внутримозговой вазодилатации и кровотока.

Хотя клинические эффекты применения цитруллина при синдроме MELAS не изучались, одно из исследований показало, что добавление цитруллина в рацион людей с синдромом MELAS вызывает более значительное увеличение скорости синтеза NO, чем при добавлении аргинина, что указывает на то, что цитруллин является более эффективным предшественником NO, чем аргинин [48]. Вследствие улучшения микроциркуляции в периферических тканях эффект от приема аргинина и цитруллина также имеется в отношении других клинических признаков синдрома MELAS, включая мышечную слабость, непереносимость физических нагрузок и молочнокислый ацидоз. Сообщалось, что добавки аргинина и цитруллина приводят к снижению концентрации аланина и лактата в плазме крови [48, 49].

Другая биологически активная добавка – коэнзим Q10 также имеет свою точку приложения в лечении синдрома MELAS. Коэнзим Q10 (CoQ10) способствует переносу электронов от комплексов I и II к комплексу III электронно-транспортной цепи и стабилизирует комплексы электронно-транспортной цепи, оказывая защитное антиоксидантное действие. Некоторые исследования показали благотворное влияние CoQ10 на мышечную слабость, утомляемость и уровень лактата у людей с синдромом MELAS [50]. Рекомендуемые дозы составляют 5–10 мг/кг/день для детей и 200–400 мг/день для взрослых [44].

Креатин, который в основном хранится в мышцах, сердце и мозге, метаболизируется до фосфокреатина, являющегося необходимым донором фосфатов для регенерации АТФ в мышцах и головном мозге. Моногидрат креатина был показан как эффективная добавка, увеличивающая силу при высокоинтенсивных анаэробных и аэробных нагрузках у людей с синдромом MELAS и другими митохондриальными цитопатиями [51]. Рекомендуемые дозы составляют 100 мг/кг/день для детей и 2–5 г/день для взрослых [44].

Кроме того, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование показало, что комбинированная терапия, включающая моногидрат креатина, CoQ10 и липоевую кислоту, приводила к улучшению мышечной силы и снижению лактата в плазме крови у людей с синдромом MELAS и другими митохондриальными цитопатиями [52]. Однако, CoQ10 не преодолевает гематоэнцефалический барьер, поэтому его действие на центральную нервную систему может быть ограниченным. Идебенон – аналог CoQ10, который может преодолевать гематоэнцефалический барьер и, как было показано, в большей степени модифицирует проявление неврологических осложнений при митохондриальных заболеваниях.

Другая добавка, которая также может влиять на течение синдрома MELAS, – L-карнитин, необходимый для транспортировки длинноцепочечных жирных кислот в митохондриальный матрикс, где они подвергаются β-окислению [44, 53]. Прием карнитина может потенциально усилить β-окисление и восполнить внутриклеточные запасы коэнзима А [44]. Карнитин можно принимать в дозах 3 г в день в трех разделенных дозах для

взрослых и 100 мг/кг/день для детей в трех разделенных дозах [44].

Следует помнить, что лицам с синдромом MELAS следует избегать препаратов с потенциальной митохондриальной токсичностью, включая аминогликозиды, линезолид и алкоголь [9]. Сигаретный дым также усугубляет митохондриальную дисфункцию, так как содержит сотни соединений, многие из которых могут накапливаться в митохондриях и нарушать функцию электронно-транспортной цепи, включая фенольные соединения, альдегиды, тяжелые металлы, оксид углерода, никотин и ароматические соединения [54].

Обзор клинического случая

Пациентка А, 27 лет, поступила с жалобами на эписоды «мелькания» перед глазами, частотой несколько раз в неделю; приступы, начинающиеся с «мелькания» перед глазами», далее возникает концентрическое сужение полей зрения, успеваешь прилечь, в дальнейшем эпизод может сопровождаться утратой сознания или проходить без утраты сознания с/без тонико-клоническими судорогами, иногда с прикусом языка, без урикации (частотой от 1 до 4 раз в год), снижение слуха с двух сторон, ушной шум, тремор рук, общую слабость более выраженную в нижних конечностях; головные боли по типу «обруча», давящего характера, до 8 баллов по ВАШ, без тошноты, с фотофобией, частотой 1 раз в 2 недели.

По данным анамнеза, первый приступ возник в 21 год: пришла домой, на кровати в положении лежа отметила сужение полей зрения, фотопсии в поле зрения обоих глаз, после чего произошла утрата сознания с тонико-клоническими судорогами, с прикусом языка, без урикации. Далее приступ повторился. Обратилась к неврологу амбулаторно, выставлен диагноз: Судорожный синдром. Состояние после впервые выявленных генерализованных клонико-тонических приступов. Назначена вальпроевая кислота 1000 мг/сут. Выполнено МРТ ГМ-МР картина венозной ангиомы левой теменной доли. Киста шишковидной железы.

Через год – серия тонико-клонических приступов, бригадой СМП была доставлена в ОРИТ городской больницы, где была проведена комплексная интенсивная терапия, после дообследования к терапии (вальпроевой кислоте) добавлен топирамат 100 мг 2 раза в сутки (на фоне терапии похудела, стали выпадать волосы). В дальнейшем амбулаторно была проведена коррекция лечения с заменой топирамата на леветирацетам.

Далее подобные приступы стали повторяться с частотой 1–4 раза в год, иногда серийного/статусного течения. Проводился ВЭМ – при проведении гипервентиляционной пробы регистрируются диффузные медленные комплексы ОМВ с амплитудным преобладанием в правой затылочно-височной области; во сне – ОМВ в правой лобной области с распространением на правую височную область, билатеральные ОМВ. После одного из приступов выполнена МСКТ ГМ – выявлены КТ-признаки зоны глиозных изменений на уровне базальных ядер справа.

С 24 лет стали возникать зрительные расстройства с последующей цефалгией, эпизодически сопровождающиеся рвотой; выставлен диагноз: мигреноподобные головные боли.

МРТ ГМ с контрастной ангиографией: изменения релаксационных характеристик от коры левой затылочной доли дифференцировать с корковым ламинарным некрозом, САК. Признаки венозной ангиомы левой теменной доли. Киста шишковидной железы. Умеренное расширение наружных ликворных пространств.

После серии приступов в 26 лет госпитализирована в неврологический стационар, где были выполнены обследования: Люмбальная пункция – Реакция Панди+, Реакция Нона-Апельта+, белок 0,530 г/л (0,1–0,4). Ликвор на ВПГ, ЦМВИ, ВЭБ, энтеровирусы, ЛЗН, клещевой боррелиоз, риккетсиоз, энцефалит, ГАЧ, МЭЧ – отрицательно. Кровь методом ИФА к ВПГ, ЦВВИ IgG – отрицательно. Кровь и ликвор к NMDA – отрицательно. МРТ ГМ 3 Тесла: МР-признаки обширных зон отека коры и субкортикальных отделов правой затылочной доли с наличием очага в таламусе и в правой гемисфере мозжечка. Отмечаются участки ламинарного некроза коры левой затылочной доли. В медиальных отделах левой затылочной доли зоны умеренного повышения МРТ сигнала. Признаки венозной ангиомы конвекситальных отделов левой теменной доли.

С целью исключения митохондриального заболевания проведен скрининг тест на мутации мтДНК методом MLPA: выявлена мутация m.3243A > G в гене tRNA-Leu в гетероплазмическом состоянии на ДНК. Выставлен генетически верифицированный синдром MELAS.

Пациентка поступила в ФЦМН ФМБА с целью дообследования и коррекции терапии.

При осмотре – низкорослость (рост 154 см, масса тела 45 кг). У пациентки имеется снижение зрения, снижение слуха с двух сторон, снижение мышечной силы в нижних конечностях до 4,5 баллов, тремор покоя, постурально-кинестический тремор головы и верхних конечностей (больше в левой верхней конечности).

По данным МРТ ГМ по эпипротоколу – МР-признаки структурных изменений коры и подлежащего белого вещества в затылочных и теменных долях, единичный участок глиоза в правом таламусе – изменения могут быть характерны для MELAS. Киста эпифиза. Магистральные сосуды артериальной системы головного мозга без особенностей. Венозная аномалия развития в левой теменной доле (рис. 3).

Ночной видео-ЭЭГ мониторинг – в период бодрствования регистрируется эпилептиформная активность, представленная диффузными разрядами, с амплитудным акцентом в теменно-затылочной и вертексных областях справа. Индекс представленности эпилептиформной активности – низкий. Во сне зарегистрирована патологическая активность, аналогичная описанной в бодрствовании с нарастанием амплитуды комплексов до 100 мкВ и некоторым нарастанием индекса представленности. Также зарегистрированы диффузные пробеги колебаний бета-диапазона амплитудой до 30 мкВ с переменным амплитудным акцентом в правой и левой височно-центральных областях, с формированием паттерна GPFA («generalized paroxysmal fast activity»), без



клинических проявлений. Эпилептических приступов и их ЭЭГ-паттернов не зарегистрировано (рис. 4).

По результатам ДС БЦС + ТКДС: обращает на себя внимание значительное повышение скоростных показателей кровотока во всех лоцированных артериях на экстра- и интракраниальном уровне.

По данным игольчатой ЭМГ (передняя большеберцовая мышца и латеральная головка четырехглавой мышцы бедра справа) параметры зарегистрированных ПДЕ соответствуют норме, спонтанной активности нет. Данных за наличие у пациентки первично-мышечного поражения не получено.

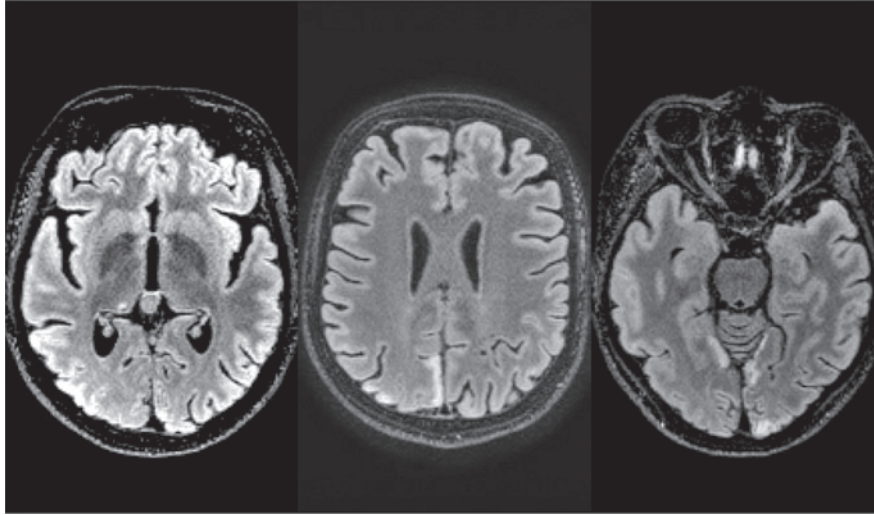


Рис. 3. МРТ головного мозга. В кортикальной, субкортикальной области затылочных долей, заднемедиальных отделах теменных долей определяются зоны повышенного T2/FLAIR сигнала без убедительных признаков цитотоксического отека. В области правого таламуса определяется очаг глиоза

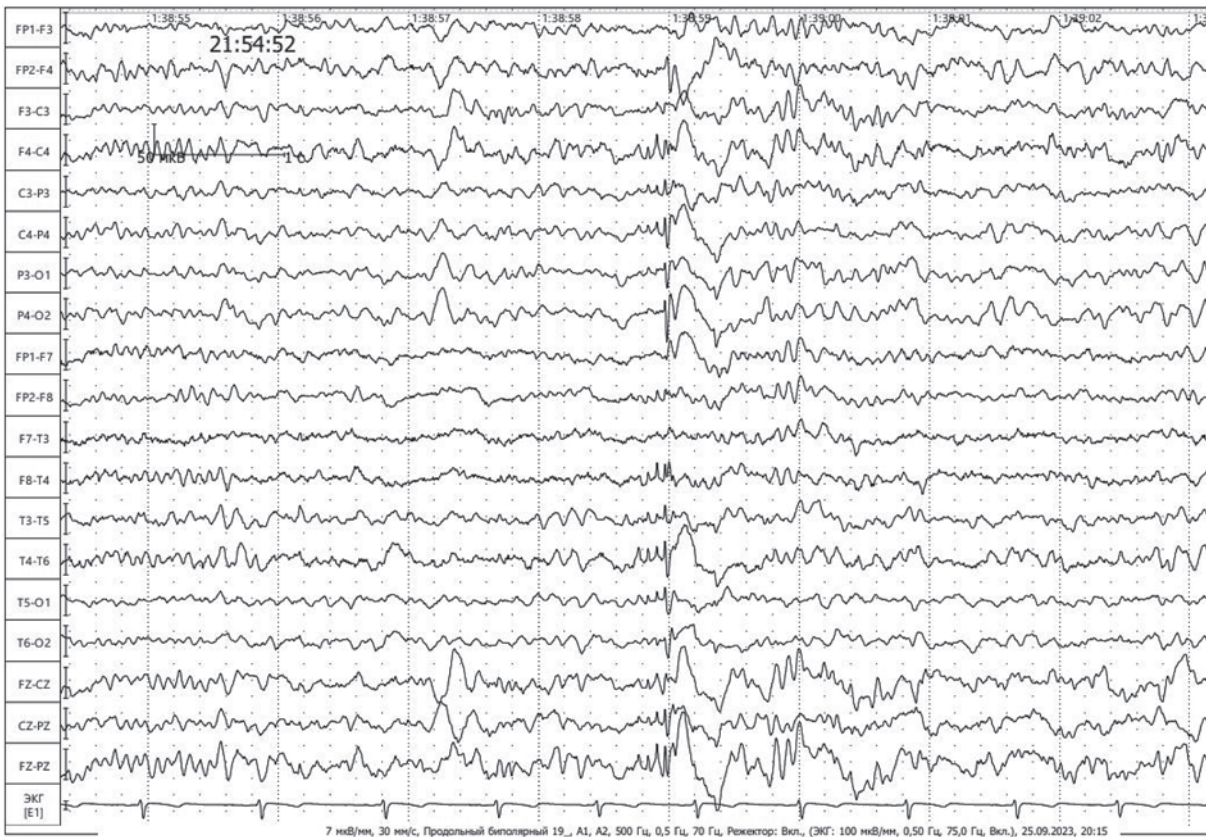


Рис. 4. ЭЭГ. Эпилептиформная активность, представленная диффузными разрядами комплексов спайк-, полиспайк-волна амплитудой до 100 мкВ с амплитудным акцентом в заднепроекционной области справа

ХОЛТЕР ЭКГ – на фоне синусовой тахикардии зарегистрированы эпизоды укорочения интервала PQ. Синусовая аритмия.

Компьютерная периметрия: множественные абсолютные и относительные скотомы, преимущественно в верхней половине поля зрения, больше слева. Консультирована офтальмологом: Атрофия зрительного нерва частичная нисходящая OU. Нарушения содружественного движения глаз. Дефекты поля зрения OU. Миопия средней степени OU.

Проведена аудиометрия, консультирована оториноларингологом: хроническая правосторонняя смешанная тугоухость II степени, левосторонняя нейросенсорная тугоухость I степени.

Консультирована нейропсихологом: снижение нейродинамических показателей психической деятельности средней степени выраженности. Топический диагноз: патологическое функционирование субкортикально-стволовых структур головного мозга.

Лактат в плазме – 2,80 ммоль/л (0,50–2,22).

По результатам проведенного обследования выставлен диагноз: Структурная фокальная эпилепсия с фокальными сенсорными приступами без утраты сознания и билатеральными тонико-клоническими приступами с нарушением осознанности. Синдром MELAS с цефалгическим синдромом, эпилепсией, нейро-сенсорной тугоухостью, зрительными нарушениями (частичная атрофия зрительных нервов, дефекты полей зрения) (мутация m.3243A > G в гене tRNA-Leu).

Пациентке с синдромом MELAS в связи с сохранением приступов, наличием эпилепсии, по данным ЭЭГ-мониторинга, рекомендована коррекция противозлептической терапии. С учетом митохондриального заболевания, наличия у пациентки переходящих зрительных феноменов, тревожно-депрессивного расстройства, по данным опросников HADS и Бека, рекомендовано введение в схему терапии ламотриджина до 200 мг/сут с противозлептической и нормотимической целью. Прием леветирацетама рекомендовано продолжить 1000 мг/сут. Рекомендован прием пропранолола с целью коррекции тахикардии и возможного снижения интенсивности тремора. С нейрометаболической целью пациентке предложен курсовой прием препаратов, влияющих на митохондриальный энергообмен: таб. идебенон курсами, чередуя с таб. убихинон (коэнзим Q10) – курсами; таб. левокарнитин (L-карнитин) – курсами, чередуя с L-аргинином – курсами. Также рекомендован прием холекальциферола, витаминов группы B, цитофлавин – курсами.

Выводы

Данный клинический пример подчеркивает полиморфность неврологической симптоматики при синдроме MELAS, включая эпилептические приступы, инсультоподобные эпизоды, цефалгический синдром, зрительные нарушения, снижения слуха и миопатический синдром. Ведение таких пациентов требует привлечения мультидисциплинарной бригады, а обследование пациентов с MELAS должно включать тщательный

неврологический осмотр с оценкой изменений, нейропсихологическое обследование с оценкой когнитивных функций, а также целый ряд инструментальных методов исследования: МРТ головного мозга, электрокардиографию и эхокардиографию, тональную пороговую аудиометрию, электрофизиологические исследования зрительных нервов, скрининг гипотиреоза, сахарного диабета, оценку показателей роста и развития.

Литература/References

1. Oldfors A, Tulinius M. Mitochondrial encephalomyopathies. *J Neuro-pathol Exp Neurol*. 2003; 62 (3): 217–227.
2. Иллариошкин С.Н. Алгоритм диагностики митохондриальных энцефаломиопатий. *Нервные болезни*. 2007: 23–27.
3. Mitochondriale Erkrankungen | Der Nervenarzt [Electronic resource]. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00115-018-0666-2> (accessed: 10.03.2024).
4. Mitochondrial disease in adults: recent advances and future promise – The Lancet Neurology [Electronic resource]. URL: [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(21\)00098-3/abstract](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(21)00098-3/abstract) (accessed: 10.03.2024).
5. Hirano M et al. MELAS: An original case and clinical criteria for diagnosis. *Neuromuscular Disorders*. 1992; 2: 125–135.
6. Goto Y, Nonaka I, Horai S. A mutation in the tRNA(Leu)(UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature*. 1990; 348 (6302): 651–653.
7. Kobayashi Y et al. A point mutation in the mitochondrial tRNA(Leu)(UUR) gene in MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes). *Biochem Biophys Res Commun*. 1990; 173 (3): 816–822.
8. Wong L-JC. Pathogenic mitochondrial DNA mutations in protein-coding genes. *Muscle Nerve*. 2007. Vol. 36, № 3. P. 279–293.
9. El-Hattab A.W. et al. MELAS syndrome: Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2015; 116 (1): 4–12.
10. Epidemiology of A3243G, the mutation for mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: prevalence of the mutation in an adult population. – PMC [Electronic resource]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1377301/> (accessed: 03.03.2024).
11. Yatsuga S et al. MELAS: a nationwide prospective cohort study of 96 patients in Japan. *Biochim Biophys Acta*. 2012; 1820 (5): 619–624.
12. Hirano M, Pavlakis SG. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS): current concepts. *J Child Neurol*. 1994; 9 (1): 4–13.
13. Chinnery PF. Primary Mitochondrial Disorders Overview /GeneReviews/ ed. Adam MP et al. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.
14. Sproule DM, Kaufmann P. Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: basic concepts, clinical phenotype, and therapeutic management of MELAS syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 2008; 1142: 133–158.
15. Kaufmann P et al. Cerebral lactic acidosis correlates with neurological impairment in MELAS. *Neurology*. 2004; 62 (8): 1297–1302.
16. Darin N et al. The incidence of mitochondrial encephalomyopathies in childhood: clinical features and morphological, biochemical, and DNA abnormalities. *Ann Neurol*. 2001; 4 (3): 377–383.
17. Lam CW et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) triggered by valproate therapy. *Eur J Pediatr*. 1997; 156 (7): 562–564.
18. Chaudhry N, Patidar Y, Puri V. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes unveiled by valproate. *J Pediatr Neurosci*. 2013; 8 (2): 135–137.
19. Finsterer J, Zarrouk-Mahjoub S. Focal and Generalized Seizures May Occur in Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like Episodes (MELAS) Patients. *J Child Neurol*. 2015; 30 (11): 1553–1554.
20. MELAS presenting as migraine complicated by stroke: case report | *Neuroradiology* [Electronic resource]. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s002340050505> (accessed: 03.03.2024).



21. Sue CM et al. Cochlear origin of hearing loss in MELAS syndrome. *Ann Neurol.* 1998; 43 (3): 350–359.
22. Peripheral neuropathy in patients with the 3243A > G mutation in mitochondrial DNA – PubMed [Electronic resource]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12574954/> (accessed: 03.03.2024).
23. Kaufmann P et al. Nerve conduction abnormalities in patients with MELAS and the A3243G mutation. *Arch Neurol.* 2006; 63 (5): 746–748.
24. Anglin RE et al. The psychiatric manifestations of mitochondrial disorders: a case and review of the literature. *J Clin Psychiatry.* 2012; 73 (4): 506–512.
25. Wolff-Parkinson-White Syndrome in Patients With MELAS | Congenital Defects | JAMA Neurology | JAMA Network [Electronic resource]. URL: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/794779> (accessed: 08.03.2024).
26. Okajima Y et al. A follow up study of myocardial involvement in patients with mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS). *Heart. BMJ Publishing Group Ltd and British Cardiovascular Society.* 1998; 80 (3): 292–295.
27. Gastric Dysmotility Associated with Accumulation of Mitochondrial A3243G Mutation in the Stomach [Electronic resource]. URL: https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/43/12/43_12_1126/_article (accessed: 08.03.2024).
28. Maassen JA et al. Mitochondrial diabetes: molecular mechanisms and clinical presentation. *Diabetes.* 2004; 53 (Suppl 1): S103–109.
29. Yorifuji T et al. Nephropathy and growth hormone deficiency in a patient with mitochondrial tRNA (Leu (UUR)) mutation. *J Med Genet.* 1996; 33 (7): 621–622.
30. Balestri P, Grosso S. Endocrine disorders in two sisters affected by MELAS syndrome. *J Child Neurol.* 2000; 15 (11): 755–758.
31. Topaloglu H et al. mtDNA nt3243 mutation, external ophthalmoplegia, and hypogonadism in an adolescent girl. *Pediatr Neurol.* 1998; 18 (5): 429–431.
32. Tanaka K et al. Diabetes mellitus, deafness, muscle weakness and hypocalcemia in a patient with an A3243G mutation of the mitochondrial DNA. *Intern Med.* 2000. Vol. 39, № 3. P. 249–252.
33. Hotta O. et al. Clinical and pathologic features of focal segmental glomerulosclerosis with mitochondrial tRNA_{Leu(UUR)} gene mutation. *Kidney Int.* 2001; 59 (4): 1236–1243.
34. Sproule DM et al. Pulmonary artery hypertension in a child with MELAS due to a point mutation of the mitochondrial tRNA ((Leu)) gene (m.3243A > G). *J Inherit Metab Dis.* 2008; 31 (Suppl 3):497–503.
35. Karvonen SL et al. Increased prevalence of vitiligo, but no evidence of premature ageing, in the skin of patients with bp 3243 mutation in mitochondrial DNA in the mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes syndrome (MELAS). *Br J Dermatol.* 1999; 140 (4): 634–639.
36. Kubota Y et al. Skin manifestations of a patient with mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and strokelike episodes (MELAS syndrome). *J Am Acad Dermatol.* 1999; 41 (3 Pt 1): 469–473.
37. Finsterer J. Chronic anemia as a manifestation of MELAS syndrome. *Rev Invest Clin.* 2011; 63 (1): 100–103.
38. Митохондриальные болезни: миопатии, энцефаломиопатии и энцефаломиелополиневропатии [Electronic resource]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mitochondrialnye-bolezni-miopatii-entsefalomiopatii-i-entsefalomielopolinevropatii/viewer> (accessed: 10.03.2024).
39. Lin C-M, Thajeb P. Valproic acid aggravates epilepsy due to MELAS in a patient with an A3243G mutation of mitochondrial DNA. *Metab Brain Dis.* 2007; 22 (1): 105–109.
40. Finsterer J, Zarrouk Mahjoub S. Mitochondrial toxicity of antiepileptic drugs and their tolerability in mitochondrial disorders. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2012; 8 (1): 71–79.
41. Zhang Z et al. Levetiracetam administration is correlated with lower mortality in patients with mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: a retrospective study. *Chin Med J (Engl).* 2019; 132 (3): 269–274.
42. Scarpelli M. et al. Mitochondrial Sensorineural Hearing Loss: A Retrospective Study and a Description of Cochlear Implantation in a MELAS Patient. *Genet Res Int.* 2012; 2012: 287432.
43. Taivassalo T, Haller RG. Implications of exercise training in mtDNA defects--use it or lose it? *Biochim Biophys Acta.* 2004; 1659 (2–3): 221–231.
44. Scaglia F, Northrop JL. The mitochondrial myopathy encephalopathy, lactic acidosis with stroke-like episodes (MELAS) syndrome: a review of treatment options. *CNS Drugs.* 2006; 20 (6): 443–464.
45. Koga Y et al. L-arginine improves the symptoms of strokelike episodes in MELAS. *Neurology.* 2005; 64 (4): 710–712.
46. Koga Y et al. MELAS and L-arginine therapy. *Mitochondrion.* 2007; 7 (1–2): 133–139.
47. MELAS and L-arginine therapy: pathophysiology of stroke-like episodes – Koga – 2010 – Annals of the New York Academy of Sciences – Wiley Online Library [Electronic resource]. URL: <https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1749-6632.2010.05624.x> (accessed: 04.06.2024).
48. El-Hattab AW et al. Restoration of impaired nitric oxide production in MELAS syndrome with citrulline and arginine supplementation. *Mol Genet Metab.* 2012; 105 (4): 607–614.
49. El-Hattab AW et al. The effect of citrulline and arginine supplementation on lactic acidemia in MELAS syndrome. *Meta Gene.* 2013; 1: 8–14.
50. Chen RS, Huang CC, Chu NS. Coenzyme Q10 treatment in mitochondrial encephalomyopathies. Short-term double-blind, crossover study. *Eur Neurol.* 1997; 37 (4): 212–218.
51. Tarnopolsky MA, Roy BD, MacDonald JR. A randomized, controlled trial of creatine monohydrate in patients with mitochondrial cytopathies. *Muscle Nerve.* 1997; 20 (12): 1502–1509.
52. Rodriguez MC et al. Beneficial effects of creatine, CoQ10, and lipoic acid in mitochondrial disorders. *Muscle Nerve.* 2007; 35 (2): 235–242.
53. Hsu CC et al. CPEO and carnitine deficiency overlapping in MELAS syndrome. *Acta Neurol Scand.* 1995; 92 (3): 252–255.
54. van der Toorn M et al. Cigarette smoke-induced blockade of the mitochondrial respiratory chain switches lung epithelial cell apoptosis into necrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2007; 292 (5): L1211–1218.

Поступила 5.04.2024

Принята к опубликованию 15.04.2024

Received 5.04.2024

Accepted for publication 15.04.2024

Сведения об авторах

Бурд Сергей Георгиевич – д. м. н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель отдела эпилепсии и пароксизмальных заболеваний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва. <https://orcid.org/0000-0003-0804-7076>

Лебедева Анна Валерьяновна – д. м. н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0001-8712-4775>

Рублева Юлия Владимировна – к. м. н., старший научный сотрудник отдела эпилепсии и пароксизмальных заболеваний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-3746-1797>

Бокитко Татьяна Алексеевна – врач функциональной диагностики, врач-невролог ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-4753-1170>

Пантина Нина Владимировна – младший научный сотрудник отдела эпилепсии и пароксизмальных заболеваний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва. <https://orcid.org/0000-0003-2730-7662>

Богомазова Мария Александровна – врач-невролог ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-5229-6558>

Ковалева Ирина Ивановна – младший научный сотрудник отдела эпилепсии и пароксизмальных заболеваний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-8496-7475>

Юрченко Анна Владимировна – врач-невролог ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва. <https://orcid.org/0000-0001-5393-899X>

Ефименко Александр Петрович – младший научный сотрудник ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва, <https://orcid.org/0009-0007-9066-7907>

Арясова Ирина Константиновна – ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО РГМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. <https://orcid.org/0009-0003-0160-8747>

Полещук Ольга Алексеевна – медицинская сестра отдела эпилепсии и пароксизмальных заболеваний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва, студент ПМГМУ им. И. М. Сеченова. <https://orcid.org/0009-0002-0133-1015>

Автор, ответственный за переписку – *Бурд Сергей Георгиевич*, E-mail: burds@yandex.ru

About the authors

Burd Sergey G. – MD, PhD, Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Head of the Department of Epilepsy and Paroxysmal Diseases, FSBI «Federal Center of Brain and Neurotechnology», Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0003-0804-7076>.

Lebedeva Anna V. – MD, PhD, Professor, Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-8712-4775>

Rubleva Yulia V. – MD, Senior Researcher of the Epilepsy and Paroxysmal Diseases Department, FSBI « Federal Center of Brain and Neurotechnology», Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-3746-1797>.

Bokitko Tatiana A. – doctor of functional diagnostics, doctor-neurologist FSBI «Federal Center of Brain and Neurotechnology», Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-4753-1170>.

Pantina Nina V. – junior researcher of the Department of Epilepsy and Paroxysmal Diseases, FSBI «Federal Center of Brain and Neurotechnology», Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0003-2730-7662>.

Bogomazova Maria A. – a neurologist, FSBI « Federal Center of Brain and Neurotechnology», Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-5229-6558>.

Kovaleva Irina I. – junior researcher of the Department of Epilepsy and Paroxysmal Diseases, FSBI «Federal Center of Brain and Neurotechnology», Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-8496-7475>

Yurchenko Anna V. – a neurologist, FSBI « Federal Center of Brain and Neurotechnology», Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0001-5393-899X>.

Efimenko Alexander P. – junior researcher, FSBI « Federal Center of Brain and Neurotechnology», Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation, Moscow. <https://orcid.org/0009-0007-9066-7907>

Aryasova Irina K. – Assistant of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University. <https://orcid.org/0009-0003-0160-8747>

Polischuk Olga A. – student of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. <https://orcid.org/0009-0002-0133-1015>

Corresponding author: *Burd S.G.*, E-mail: burds@yandex.ru



Российский регистр беременности и эпилепсии: итоги и перспективы

Russian Registry of Pregnancy and Epilepsy: results and prospects

AV YAKUNINA¹, DV DMITRENKO²,
PN VLASOV³, IV LARINA⁴,
IV PONOMAREVA⁵, EB EFIMKOVA⁶,
AV MOSKVICHEVA-ARSENTEVA⁷,
AN GOROSHKIN⁸, AS CHESNOKOVA

¹ Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russia

² The Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russia

³ Russian University of Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation; Moscow, Russia

⁴ St. Petersburg City Psychiatric Hospital № 6, St. Petersburg, Russia

⁵ Chelyabinsk Regional Clinical Hospital № 3, Chelyabinsk, Russia

⁶ Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

⁷ Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Chuvash Republic, Cheboksary, Russia

⁸ Russian Academy of National Economy and Public Administration under the President of the Russian Federation, Moscow – Krasnoyarsk, Russia

Abstract. The Russian pregnancy and epilepsy register (RPER) has been launched since 2017. RPER is a Russian national prospective and retrospective observational study, without interfering with the antiepileptic therapy prescribed by an attending physician to childbearing-aged patients

living in the subjects of the Russian Federation. RPER is an independent research initiative and is implemented by neurologists and psychiatrists who provide assistance to women with epilepsy. The main goal of the RPER is to compare the risk of serious congenital malformations (CMFs) following the maternal intake of various antiseizure drugs (ASDs) and their combinations in different regions of the Russian Federation and to develop strategies for preventing CMFs.

By 01.2024, 1716 cases of pregnancy in women with epilepsy living in the territory of the Russian Federation were registered in the RPER, in 1298 cases the outcome of pregnancies is known. Against the background of monotherapy, pregnancy occurred in 55.2% of cases, against the background of polytherapy – in 19.7% of cases, 19.7% of women did not take ASDs. Valproic acid prescribing decreased from 52.7% to 26.5% of cases, levetiracetam prescribing increased significantly – from 5.2% to 30% of all monotherapy cases over the past 7 years. The incidence of CMFs among cases with a known outcome was 2.9%, without taking ASDs – 1%, against the background of monotherapy – 4.6%, on polytherapy – 3.2%, which was comparable with the data of the European Register EURAP. During the filling out and analysis of the RPER, a number of problems were identified: low activity of doctors, loss of contact with the patient, imperfection of the electronic basis. Despite the difficulties, the work of the RPER continues and is being optimized.

Keywords: epilepsy; pregnancy; register, antiseizure drugs; teratogenesis; congenital malformations

Conflicts of interests. The authors declare the absence of possible conflicts of interests.

For citation: Yakunina AV, Dmitrenko DV, Vlasov PN, Larina IV, Ponomareva IV, Efimkova EB, Moskvicheva-Arsenteva AV, Goroshkin AN, Chesnokova AS. Russian Registry of Pregnancy and Epilepsy: results and prospects. *Epilepsy and paroxysmal conditions under the guidance of VA Karlov*. 2024; 2 (2): 44–50. doi.org/10.34707/EpiKar.2024.2.2.005

А.В. ЯКУНИНА¹, Д.В. ДМИТРЕНКО², П.Н. ВЛАСОВ³, И.В. ЛАРИНА⁴,
И.В. ПОНОМАРЕВА⁵, Е.Б. ЕФИМКОВА⁶, А.В. МОСКВИЧЕВА-АРСЕНТЬЕВА⁷,
А.Н. ГОРОШКИН⁸, А.С. ЧЕСНОКОВА¹

¹ ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89)

² ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, г. Красноярск, ул. партизана Железняк, 1)

³ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (127006, Москва, улица Долгоруковская, дом 4)

⁴ ГКУЗ «Городская психиатрическая больница № 6» (191167, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, дом 9, лит. И)

⁵ ГАУЗ «Областная клиническая больница № 3» (454021, Россия, г. Челябинск, пр. Победы, 287)

⁶ ГБУЗ МО «Московский областной институт акушерства и гинекологии» (101000, Москва, ул. Покровка, д. 22а)

⁷ БУ «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Чувашской Республики (428018, Чувашская Республика, г. Чебоксары, Московский проспект, дом 9)

⁸ ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации» (119571, Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Тропарево-Никулино, пр-кт Вернадского, д. 82, стр. 1)

РЕЗЮМЕ

С 2017 г. в Российской Федерации начал работу Российский регистр беременности и эпилепсии (РРБЭ). Это российское национальное проспективно-ретроспективное наблюдательное исследование без вмешательства в противосудорожную терапию, предписанную лечащим врачом пациенток детородного возраста, проживающих в субъектах Российской Федерации. РРБЭ – независимая исследовательская инициатива, осуществляется врачами неврологами и психиатрами, оказывающими помощь женщинам с эпилепсией. Основная цель РРБЭ – сравнить риск серьезных ВПР на фоне приема матерью различных противосудорожных препаратов (ПЭП) и их комбинаций в разных субъектах Российской Федерации и разработать стратегии профилактики ВПР.

К 01.2024 г. в РРБЭ зарегистрировано 1716 случаев беременности у женщин с эпилепсией, проживающих на территории РФ, в 1298 случаях исход беременностей известен. На фоне монотерапии беременность возникла в 55,2% наблюдений, на фоне политерапии – в 19,7%, 19,7% женщин не принимали ПЭП. За последние 7 лет назначение вальпроевой кислоты снизилось с 52,7 до 26,5% случаев, значительно увеличилось назначение левитирацетама – с 5,2 до 30% всех случаев монотерапии. Частота ВПР среди случаев с известным исходом составила 2,9%, без приема ПЭП – 1%, на фоне монотерапии – 4,6%, на политерапии – 3,2%, что было сопоставимо с данными Европейского регистра EURAP. Во время заполнения и анализа РРБЭ был выявлен ряд проблем: низкая активность врачей, потеря контакта с пациенткой, несовершенство электронной оболочки. Несмотря на трудности, работа РРБЭ продолжается и оптимизируется.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эпилепсия, беременность, регистр, противосудорожные препараты, ПЭП, тератогенез, врожденные пороки развития

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Якунина А.В., Дмитренко Д.В., Власов П.Н., Ларина И.В., Пonomарева И.В., Ефимкова Е.Б., Москвичева-Арсентьева А.В., Горошкин А.Н., Чеснокова А.С. Российский регистр беременности и эпилепсии: итоги и перспективы. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния под руководством В.А. Карлова*. 2024; 2 (2): 44–50. doi.org/10.34707/EpiKar.2024.2.2.005

Введение

Беременность у женщин с эпилепсией – актуальная проблема эпилептологии. Распространенность эпилепсии среди беременных сопоставима с распространенностью эпилепсии в общей популяции и составляет 0,3–0,7% [1]. За последние два десятилетия отмечается значительное увеличение количества беременностей у пациенток с эпилепсией [2–4]. Появление на фармацевтическом рынке большого количества эффективных противосудорожных препаратов (ПЭП) привело не только к увеличению количества случаев компенсированного течения эпилепсии, позволяющего женщине планировать беременность, но и поставило серьезные вопросы о возможном влиянии их на плод. В связи с невозможностью проведения двойных слепых плацебо-контролируемых исследований ПЭП в период беременности по этическим соображениям, основным источником информации о данном периоде становятся эпидемиологические исследования. Национальные и международные регистры наблюдений за беременными с эпилепсией начали создаваться с конца 90-х годов. Крупнейшими из них в настоящее время являются Европейский регистр эпилепсии и беременности (EURAP), Северо-Американский регистр (North American AED Pregnancy Registry), Регистр беременности и эпилепсии Великобритании и Ирландии (The UK Epilepsy and Pregnancy Register), Австралийский регистр беременности и антиэпилептических препаратов для беременных женщин с эпилепсией и сопутствующими заболеваниями (Australian Pregnancy Register, APR). Длительные проспективные наблюдения за беременными с эпилепсией показали свою значимость и экономическую эффективность [5–8].

В России первые наблюдения за течением беременности у женщин с эпилепсией были опубликованы в начале 90-х годов. В.А. Карлов в 1990 г. описал результаты наблюдения за 16 женщинами с эпилепсией в период беременности, накопленные за 8 лет [9]. С того времени сотрудниками кафедры нервных болезней лечебного факультета МГМСУ (ныне – кафедра неврологии лечебного факультета Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России) совместно с Московским областным НИИ акушерства и гинекологии продолжают активную подготовку и ведение беременности у пациенток с эпилепсией. Обобщив опыт работы, были изданы методические рекомендации по ведению и родоразрешению данного контингента больных, утвержденные Министерством здравоохранения Российской Федерации [10]. Различные аспекты репродуктивного здоровья женщины, особенности планирования и ведения пациенток с эпилепсией в период беременности и родов, анализ состояния здоровья рожденных детей были представлены в многочисленных статьях, диссертационных работах, монографиях в последующие годы [11–15]. Активное наблюдение за беременными с эпилепсией, изучение физического и психического здоровья рожденных детей в последние годы проводится во многих российских регионах (Санкт-Петербург, Красноярский край, Самарская область и др.) [3, 16–18].

С 2017 г. в Российской Федерации после обсуждения и одобрения Российской противоэпилептической лигой на VII Международном форуме эпилептологов стран СНГ и ЕвразЭС (Сочи, 2016) начал работу Российский регистр беременности и эпилепсии (РРБЭ). Сходный с Европейским протокол и компьютерная программа разработаны в Красноярском ГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого инициативной группой под руководством профессора Н.А. Шнайдер [19]. Проект создан и осуществляется под эгидой Российской противоэпилептической лиги, руководитель проекта – профессор П.Н. Власов (научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, заслуженный врач РФ).

Российский регистр беременности и эпилепсии. Цели и задачи

Российский регистр беременности и эпилепсии – это российское национальное проспективно-ретроспективное наблюдательное исследование без вмешательства в противоэпилептическую терапию, проводимую лечащим врачом пациентки детородного возраста, проживающей в субъекте Российской Федерации.

Основная цель РРБЭ – сравнить риск возникновения серьезных врожденных пороков развития (ВПР) на фоне приема будущей матерью различных ПЭП и их комбинаций в разных субъектах Российской Федерации и разработать стратегии профилактики ВПР.

Вторая цель включает оценку: структуры ВПР, зависимости «доза–эффект», других факторов риска.

Третья заключается в предоставлении справочных данных: для практикующих неврологов и психиатров по использованию сведений о тератогенном потенциале ПЭП различных поколений и их комбинаций при планировании и ведении беременности, для организаторов здравоохранения – по разработке руководящих принципов для управления тератогенным риском при планировании беременности и консультировании женщин детородного возраста в Российской Федерации.

Основная задача РРБЭ – оценка факторов риска: возраст матери на момент зачатия, уровень образования матери, тип, доза и режим приема ПЭП, тип и этиология материнской эпилепсии, возраст дебюта и продолжительность эпилепсии у матери, тип и частота эпилептических приступов во время беременности, другие хронические или интеркуррентные заболевания матери, наследственный анамнез основных ВПР, известных наследственных заболеваний и эпилепсии, фармакогенетические особенности метаболизма ПЭП, полиморфизм генов фолатного цикла, гипофолатемия.

Принципы организации исследования

Проект РРБЭ открыт для любого врача или исследовательской группы, которые выполняют протокол исследования. Доступ к информационным материалам, а также к программе исследования осуществляется через сайт РРБЭ (<https://www.rrpe.ru>).



Сбор данных проводится с использованием стандартизированной электронной формы клинических случаев: форма А – Регистрация беременности (заполняется как можно раньше), В – последующее наблюдение в конце I триместра, С – наблюдение в конце II триместра, наблюдение при рождении (включая мертворождения), Е – наблюдение ребенка в возрасте 1 года, F – фармакогенетический профиль женщины (может заполняться ретроспективно).

Промежуточные итоги работы РРБЭ

С 2017 г. начато активное заполнение РРБЭ. География исследования охватывает большинство крупных регионов России от Калининграда до Якутска (рис. 1). К настоящему моменту 18 врачей-координаторов имеют доступ к программе и вносят данные.

Отличие РРБЭ от подобных зарубежных исследований заключается в возможности внесения информации о ретроспективных случаях беременности, в большом количестве накопленных к тому времени в регионах. Данный подход оправдан и диктуется более широкими целями, которые может реализовать проспективно-ретроспективное исследование при сборе данных за более короткие сроки. Кроме того, не всегда первичное обращение к неврологу происходит до 16-й недели беременности, являющейся точкой отсечения для включения в большинство международных регистров беременных с эпилепсией. В связи с этим достаточно большой массив

случаев беременности исключается из анализа данных. А между тем, он может дать важную информацию об изменении структуры принимаемой терапии с течением времени, особенностях протекания эпилепсии в период беременности, способах родоразрешения и др. [20]. В РРБЭ принят подход, что оценка распространенности тератогенных событий будет основываться исключительно на случаях, зарегистрированных до 16-й недели беременности и прошедших полный протокол исследования. Случаи, зарегистрированные после рождения, после 16-й недели беременности или послепренатальной диагностики, будут описаны дополнительно. Женщины на поздних сроках беременности вносятся в ретроспективную группу наблюдения, так как в этом случае можно изучить влияние ПЭП, но нельзя оценить степень тератогенного риска.

К 01.2024 г. в РРБЭ зарегистрировано 1716 случаев беременности у женщин с эпилепсией, проживающих на территории РФ (рис. 2). Лидер по количеству внесенных случаев беременности – Самарская область (Якунина А.В.), что объясняется большим массивом данных об исходах беременности, накопленных за период с 2002 г. Серьезный вклад внесли также врачи – координаторы Краснодарского края (Дмитренко Д.В., Беляева Е.В., Усольцева А.А.), Челябинской области (Пономарева И.В.), Санкт-Петербурга (Ларина И.В.), Чувашской республики (Москвичева-Арсентьева А.В.), Москвы (Власов П.Н., Жидкова И.А., Ефимкова Е.Б.), Кемеровской области (Добровольская Е.С.), Новосибирской области (Волков И.В., Мигуськина О.И., Парамонова Е.Н.).



Рис. 1. География регионов РФ, регистрирующих информацию в РРБЭ

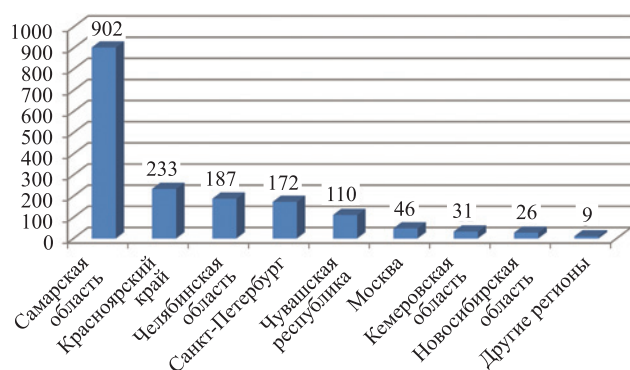


Рис. 2. Структура внесенных случаев беременности по регионам РФ (согласно форме А)

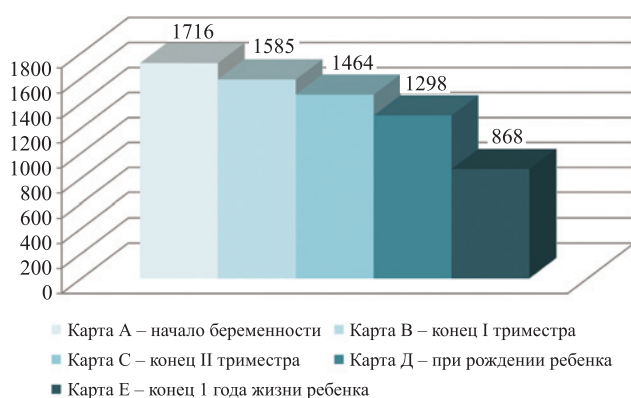


Рис. 3. Динамика заполнения карт регистрации течения и исхода беременности

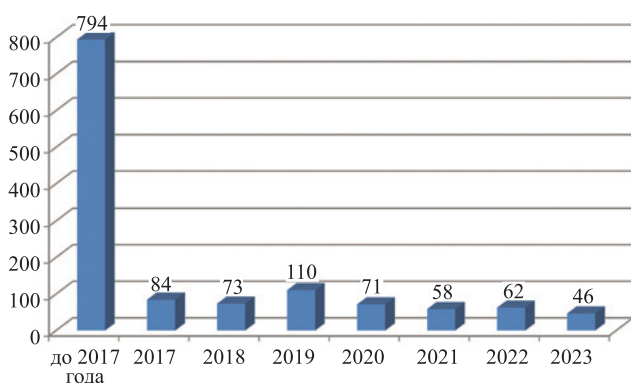


Рис. 4. Случаи беременностей с известным исходом

Одной из проблем при заполнении РРБЭ является потеря связи с беременной женщиной еще до окончания беременности. Как правило, при благоприятном течении эпилепсии в период беременности и после родов у пациентки с эпилепсией нет необходимости в наблюдении неврологом-эпилептологом, поэтому очень часто врач не имеет информации об исходе беременности. При активном сборе информации в период беременности и после родов путем телефонных контактов нередко случаи смены номера телефона пациентки, а также отказ от общения. Таким образом, даже если удастся зарегистрировать возникшую беременность до 16-й недели,

не всегда удастся получить последующую информацию и заполнить все карты наблюдения, дающие возможность включить данный случай в общий анализ. Особенно сложно получение информации о состоянии здоровья ребенка к концу 1-го года жизни. На рис. 3 представлена динамика заполнения карт от карты А до карты Е. После первичной регистрации случая беременности к концу I триместра в 7,6% случаев не заполнена карта В, к концу II триместра заполнено 85,3%, течение III триместра и факт родов внесен в 75,6% случаев, а информация о состоянии ребенка на 1-м году жизни имеется только в 50,6% случаев. Следует отметить, что в случае прерывания беременности спонтанно или по показаниям заполнения последующих карт также не происходит, но данные случаи возникают реже, чем потеря возможности получить информацию.

На 01.2024 г. в РРБЭ зарегистрировано 1298 случаев беременностей, исход которых известен (рис. 4). Большинство из них приходится на ретроспективные случаи беременностей, завершившихся до 2017 г. За 7 лет существования регистра внесено 504 проспективных случая завершившейся беременности. Все эти годы активно регистрировали наблюдения координаторы Санкт-Петербурга, Челябинской и Самарской областей. В среднем в одном эпилептологическом центре за один год проходило около 12–20 проспективных случаев беременности, 3–5 беременностей отвечали критериям ретроспективных случаев.

Ведение беременности и ее исходы

Анализ структуры терапии эпилепсии, на фоне которой возникла беременность, показал, что среди всех зарегистрированных в РРБЭ случаев без приема ПЭП было 19,7% беременностей, монотерапия использована в 55,2% наблюдений, а политерапия проводилась в 19,7% наблюдений (табл. 1). Для сравнения нами были взяты результаты EURAP, опубликованные в рапорте от ноября 2023 г. Обращает на себя внимание очень низкий удельный вес случаев без приема ПЭП среди зарегистрированных беременностей у женщин за рубежом – лишь 1,1% в сравнении с 25,1% у российских женщин. По нашему мнению, профилактическая направленность в отношении экстрагенитальной патологии при ведении беременности, сохраняющаяся в отечественном здравоохранении, позволяет неврологу-эпилептологу наблюдать и регистрировать данные случаи беременности в отличие от зарубежных коллег. Частота использования политерапии при беременности полностью совпадает в обоих регистрах, что свидетельствует о следовании российских врачей-эпилептологов международным рекомендациям. Среди отечественных случаев беременности четко прослеживается тенденция к уменьшению частоты использования политерапии с 22,8% в 2016 году до 16,2% к 2023 году и увеличению за этот счет монотерапии.

Структура монотерапии у беременных значительно изменилась за последние годы, что обусловлено в первую очередь ограничением приема вальпроевой кислоты у женщин, а также появлением в арсенале новых ПЭП (рис. 5). Использование вальпроевой кислоты снизилось

Таблица 1

Терапия эпилепсии на момент возникновения беременности в РРБЭ и EURAP

Годы	Без приема ПЭП, %	Монотерапия, %	Политерапия, %	Всего, %
Российский регистр беременности и эпилепсии				
2005–2016 гг.	25,2	52	22,8	100
2017–2023 гг.	24,4	59,5	16,2	100
За весь период (2005–2023 гг.)	25,1	55,2	19,7	100
Европейский регистр беременности и эпилепсии (EURAP)				
Рапорт от ноября 2023 г. (период 1998–2023 гг.)	1,1	79,3	19,6	100

вдвое за последние 7 лет по сравнению с предыдущим периодом с 52,7 до 26,5% случаев. Уменьшилась также частота использования карбамазепина в период беременности, наряду с этим вдвое чаще был применен окскарбазепин. На первое место по частоте назначения в настоящее время вышел леветирацетам – 30,0% всех случаев монотерапии, показан значительный рост его использования по сравнению с 2016-м годом. Достаточно стабильно применялись ламотриджин и топирамат с небольшой тенденцией к увеличению на современном этапе. С 2016-го года не зарегистрировано ни одного случая использования барбитуратов, напротив стали назначать лакосамид и эсликарбазепин.

Оценка частоты ВПР плода

Оценка распространенности тератогенных событий требует соблюдения ряда факторов. В анализ должны быть включены только случаи, зарегистрированные до 16 недель беременности и прошедшие полный протокол исследования. Аномалия развития плода должна быть четко верифицирована после прерывания беременности или после рождения. Кроме того, имеется разница подходов в оценке аномалий развития. Так, при оценке регистра беременных, использующих леветирацетам,

из 44 зарегистрированных ВПР эксперты EURAP определили таковыми только 22, а Североамериканского регистра NAAAPR – всего 7 [21]. Таким образом, при сравнении результатов различных когортных наблюдений не всегда имеется уверенность, что подобное сравнивается с подобным [22]. Нами были проанализированы случаи, зарегистрированные врачами-координаторами в качестве ВПР плода. Учитывая небольшое количество наблюдений с известным исходом беременности, имеющееся в РРБЭ в настоящее время, в предварительный анализ были включены все случаи, включая ретроспективные, зарегистрированные после 16-й недели беременности. Выявлен ряд случаев, при которых патология, возникшая вследствие перинатальных или других причин, расценена в качестве ВПР – синдром задержки внутриутробного роста плода, спастическая кривошея, недоношенность, нейросенсорная тугоухость. Некоторые эпизоды требовали дополнительной верификации – открытое овальное окно у недоношенного, пиелозктазия по результатам скринингового УЗИ матери. Они не были учтены в качестве ВПР. Все остальные наблюдения были включены в анализ. Всего выявлено 38 случаев, которые нами были отнесены к ВПР. Частота ВПР среди наблюдений с известным исходом составила 2,9%, без приема ПЭП – 1%, на фоне монотерапии – 4,6%, на политерапии – 3,2% (табл. 2). Для сравнения приведены данные

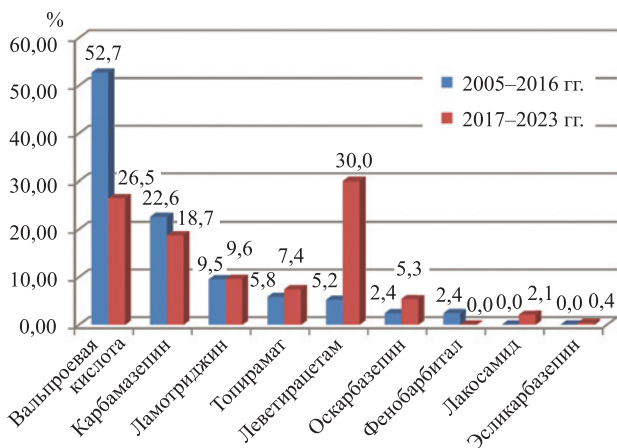


Рис. 5. Структура монотерапии беременных с эпилепсией в РРБЭ

Таблица 2

Частота ВПР плода в регистрах РРБЭ и EURAP

Без ПЭП, %	Монотерапия, %	Политерапия, %	Всего, %
Российский регистр беременности и эпилепсии (n = 1298, ВПР = 38)			
1,0	4,6	3,2	2,9
EURAP (n = 16572, ВПР = 761)			
3,2	4,2	6,1	4,6

регистра EURAP (рапорт от ноября 2023 г.). Учитывая, что наш подход в настоящем анализе данных не исключает ретроспективные случаи беременности, прямое сравнение с данными Европейского регистра является не совсем корректным. Однако предварительные данные РРБЭ показывают, что данные частоты ВПР плода в РРБЭ сопоставимы с EURAP. Постепенное накопление данных в Европейском регистре показывало тенденцию к снижению частот ВПР по мере увеличения количества наблюдений. Наши предварительные данные уже на данном этапе являются обнадеживающими.

Проблемы и перспективы РРБЭ

Основная проблема РРБЭ в настоящее время – высокая активность врачей-координаторов по регистрации случаев беременности у женщин с эпилепсией. В Российской Федерации насчитывается 89 регионов, внесение каждым регионом 10–12 случаев беременности позволило бы иметь ежегодный прирост около 1000 случаев. А это в свою очередь дало бы возможность уже в течение ближайших 5–7 лет рассчитать базовые частоты ВПР плода у женщин с эпилепсией. Регистрация пациенток в РРБЭ осуществляется после подписания пациенткой информированного согласия, что требует от наблюдающего врача формирования партнерской модели взаимодействия с беременной. Доверительные отношения между врачом и пациенткой в последующем позволят не потерять связь после родоразрешения, что является необходимым для полного завершения данного случая беременности в РРБЭ. При заполнении электронных форм требуются максимальная ответственность и внимательность врача-координатора для своевременного внесения полного объема информации.

При создании электронной платформы РРБЭ был использован пробный тестовый режим для выявления слабых мест и дополнительных потребностей. В настоящий момент оказалось, что система не позволяет в простом режиме провести совокупный анализ случаев беременности. Имеется сложность выстраивания фильтров, невозможность сравнения информации по одному и тому же случаю из разных карт и другие трудности. В случае неполного заполнения карт врачом-координатором теряется возможность проведения адекватного анализа по различным параметрам.

Выявленные проблемы позволили поставить ряд задач по переустройству электронной оболочки РРБЭ. Ведется работа по облегчению заполнения текущих карт – ряд информации (номер центра, инициалы врача-координатора и др.) будет заполняться автоматически, будут удалены дублирующие пункты, переработаны справочники, дающие возможность выбора информации. В конечном счете это позволит формировать базы данных, которые можно будет подвергнуть адекватной статистической обработке. В дальнейшие планы входит формирование регулярных отчетов согласно заявленным целям и задачам РРБЭ, публикации результатов в ведущих российских и зарубежных профильных журналах.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Meador KJ. Effects of Maternal Use of Antiseizure Medications on Child Development. *Neurol Clin.* 2022; 40 (4): 755–768. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2022.03.006>
2. Vlasov PN, Petrukhin VA, Karlov VA et al. Antiepileptic Drug Therapy During Pregnancy In Moscow Region: Comparing of 1998 and 2013 years. *Epilepsia.* 2014; 55 (2): 130. <https://doi.org/10.1111/epi.12675>
3. Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А., Егорова А.Т. Эпилепсия и беременность – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЕОДАР-Медиа; 2022: 296. [Dmitrenko DV, Shnayder NA, Egorova AT. Epilepsy and pregnancy. – M.: Geodar-Media; 2022: 296. (In Russ.).]
4. Elvedi-Gasparovic V, Mikus M, Beljan P, Zivkovic M, Zivkovic K, Matak L. The Impact of Antiepileptic Treatment in Pregnancy on Perinatal Outcome in Croatia – a Single-Center Study. *Acta Clin Croat.* 2020; 59 (4): 590–596. <https://doi.org/10.20471/acc.2020.59.04.04>
5. Решетько О.В., Луцевич К.А. Здоровье женщины во время беременности. Клиническая фармакология. – Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2022: 200. [Reshetko OV, Lutsevich KA. The health of a woman during pregnancy. Clinical pharmacology. M.: Geodar-Media; 2022: 200. (In Russ.).]
6. Tomson T, Battino D, Craig J, Hernandez-Diaz S, Holmes LB, Lindhout D, Morrow J, French J; ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Pregnancy registries: differences, similarities, and possible harmonization. *Epilepsia.* 2010; 51 (5): 909–15. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02525.x>
7. Kinney MO, Smith PEM, Craig JJ. Preventing Teratogenicity in Women with Epilepsy. *Semin Neurol.* 2022; 42 (5): 679–692. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1759579>
8. Ademi Z., Marquina C., Perucca P., Hitchcock A, Graham J, Eadie M, Liew D, O'Brien T, Vajda FJ. Economic Evaluation of the Community Benefit of the Australian Pregnancy Register of Antiseizure Medications. *Neurology.* 2023; 100 (10): e1028–e1037. <https://doi.org/10.1212/WNL.000000000201655>
9. Карлов В.А. Эпилепсия. М.: Медицина; 1990: 336. [Karlov VA. Epilepsy. M.: Meditsina; 1999: 336. (In Russ.).]
10. Карлов В.А., Власов П.Н., Краснополяский В.И., Петрухин В.А. Терапевтическая тактика при эпилепсии во время беременности. Методические указания. 2001: 15. [Karlov VA, Vlasov PN, Krasnopol'skiy VI, Petruhin VA. Therapeutic tactics for epilepsy during pregnancy. Guidelines. 2001: 15. (In Russ.).]
11. Карлов В.А., Власов П.Н., Петрухин В.А., Жидкова И.А., Адамян Л.В. Глава 32. Эпилепсия и беременность. / В кн.: «Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей». Под ред. В.А. Карлова издание. – М.: БИНОМ; 2019: 672–691. [Karlov VA, Vlasov PN, Petruhin VA, Zhidkova IA, Adamjan LV. Gh. 32. Epilepsija i beremennost'. In: «Epilepsy in children and adult women and men. Guide for doctors». Ed. V.A. Karlov. – M.: BINOM; 2019: 672–691. (In Russ.).]
12. Кожокару А.Б., Карлов В.А., Жидкова И.А., Серкина А.В. Стигмы дизэмбриогенеза и физическое развитие у детей, рожденных от матерей, страдающих эпилепсией. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2010; 2 (2): 25–31. [Kozhokaru AB, Karlov VA, Zhidkova IA, Serkina AV. Dysembriogenetic stigmata and physical development in children born to epileptic mothers. *Jepilepsija i paroksizmal'nye sostojanija.* 2010; 2 (2): 25–31. (In Russ.).]
13. Жидкова И.А. Гендерные аспекты эпилепсии. *Вестник эпилептологии* 2013; 1: 8–12. Zhidkova IA., Gender aspects of epilepsy. *Vestnik jepileptologii* 2013; 1: 8–12 (In Russ.).]
14. Ефимкова Е.Б., Дулаева Е.В., Бочарова И.И., Упрямова Е.Ю., Климова И.В. Эпилепсия и беременность. Современный взгляд на проблему. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2021; 21 (4): 61–66. [Efimkova EB, Dulaeva EV, Bocharova II, Upryamova EYu, Klimova IV. Epilepsy and pregnancy. Modern view of the problem. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2021; 21 (4): 61–66. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/rosakush20212104161>
15. Власов П.Н., Петрухин В.А. Глава 5. Эпилепсия. В кн.: «Неврологическая патология и беременность» Власов П.Н., Петрухин В.А., Ахведиани К.Н., Лубнин А.Ю. – Москва: МЕДпресс-информ; 2022: 216. [Vlasov PN, Petruhin VA, Glava 5. Epilepsija. In: «Neurological pathology and pregnancy» Vlasov P.N., Petruhin V.A., Ahvlediani K.N., Lubnin A.Ju. – Moskva: MEDpress-inform; 2022: 216. (In Russ.).]
16. Михайлова Н.Ф., Краско А.С., Одинцова Г.В., Ларина И.В., Михайлов В.А. Психическое развитие детей от парных матерей с эпилепсией: оценка отдаленных тератогенных эффектов и предикторов нарушений развития. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2021; 13 (5): 211–225. [Mikhailova NF, Krasko AS, Odintsova GV, Larina IV, Mikhailov VA Mental development of children from paired mothers with epilepsy: assessing remote teratogenic effects and predictors of



- developmental disorders *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania*. 2021; 13 (3): 211–225. (in Russ.)). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.097>
17. Ларина И.В. Актуальные вопросы ведения беременности у пациенток с эпилепсией. *Вестник эпилептологии*. 2021; 1: 36–4. [Larina I.V. Current issues of pregnancy management in patients with epilepsy. *Vestnik jepileptologii*. 2021; 1: 36–4. (in Russ.)].
 18. Якунина А.В., Повереннова И.Е., Калинин В.А. Ананьева С.А., Коробов Г.Д., Мазанкина Е.В. Факторный анализ коэффициента интеллекта детей, рожденных матерями с эпилепсией. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2020; 16 (1): 408–416. [Yakunina AV, Poverennova IE, Kalinin VA, Ananyeva SA, Korobov GD, Mazankina EV. Factor analysis of IQ of children born to mothers with epilepsy. *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal*. 2020; 16 (1): 408–416. (in Russ.)].
 19. Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А., Горошкин А.Н., Томилина А.И., Власов П.Н., Сапронова М.Р. Российский регистр беременности и эпилепсии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017; S1: 21–25. Dmitrenko DV, Schnaider NA, Goroshkin AN, Tomilina AI, Vlasov PN, Saproнова MR. Russian register of pregnancy and epilepsy. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika*. 2017; (Special Issue 1): 21–25. (in Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1S-21-25>.
 20. Наумова Г.И., Власов П.Н., Прусакова О.И., Усольцева А.А., Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В. Отмена препаратов вальпроевой кислоты во время беременности при эпилепсии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023; 15 (2): 27–33. [Navumava HI, Vlasov PN, Dmitrenko DV, Prusakova AI, Usoltseva AA, Shnyder NA. Withdrawal of valproic acid during pregnancy in women with epilepsy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2023; 15 (2): 27–33. (in Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2023-2-27-33>
 21. Scheuerle AE, Holmes LB, Albano JD, Badalamenti V, Battino D, Covington D, Harden C, Miller D, Montouris GD, Pantaleoni C, Thorp J, Tofighy A, Tomson T, Golembesky AK. Levetiracetam Pregnancy Registry: Final results and a review of the impact of registry methodology and definitions on the prevalence of major congenital malformations. *Birth Defects Res*. 2019; 111 (13): 872–887. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1526>
 22. Демикова Н.С., Лапина А.С., Подольная М.А., Кобринский Б.А. Динамика частоты врожденных пороков развития в РФ (По данным федеральной базы мониторинга ВПР за 2006–2012 гг.). *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015; 60 (2): 72–77. [Demikova NS, Lapina AS, Podol'naya MA, Kobrinsky BA. Trends in the incidence of congenital malformations in the Russian Federation (according to the 2006–2012 Congenital Malformations Monitoring Base data). *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2015; 60 (2): 72–77. (in Russ.)].

Поступила: 16.05.2024

Принята к опубликованию: 05.06.2024

Received: 16.05.2024

Accepted for publication: 05.06.2024

Сведения об авторах

Якунина Альбина Викторовна – к. м. н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», Самара, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-7996-5213>

Дмитренко Диана Викторовна – д. м. н., доцент кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия. <https://orcid.org/0000-0003-4639-6365>

Власов Павел Николаевич – профессор, д. м. н., профессор кафедры неврологии лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0001-8321-5864>

Ларина Ирина Владимировна – врач-психиатр городского эпилептологического центра ГКУЗ «Городская психиатрическая больница № 6», Санкт-Петербург, Россия.

Пономарева Ирина Викторовна – к. м. н., заведующий отделением неврологии ГАУЗ «Областная клиническая больница № 3», Челябинск, Россия

Ефимкова Екатерина Борисовна – к. м. н., руководитель акушерского наблюдательного отделения ГБУЗ МО «Московский областной институт акушерства и гинекологии» Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-4325-0654>

Москвичева-Арсентьева Анна Владимировна – врач-невролог консультативно-диагностического центра БУ «Республиканской клинической больницы» Министерства здравоохранения Чувашской Республики, Чебоксары, Россия

Горошкин Антон Николаевич – к. т. н., ведущий программист ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», Москва–Красноярск, Россия. <https://orcid.org/0009-0008-4372-4857>

Чеснокова Анастасия Сергеевна – аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», Самара, Россия. <https://orcid.org/0009-0008-0451-3571>

About the authors

Yakunina Albina V. – PhD, Associate Professor of the Department of neurology and neurosurgery of the Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-7996-5213>

Dmitrenko Diana V. – MD, PhD, Chief of the Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology of the Institute of Postgraduate Education of the Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-4639-6365>

Vlasov Pavel N. – Professor, MD, PhD, Chair of Neurology, Medical Faculty, Russian University of Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation; Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-8321-5864>

Larina Irina V. – psychiatrist of Epileptology Center of the St. Petersburg City Psychiatric Hospital № 6, St. Petersburg, Russia.

Ponomareva Irina V. – PhD, Chief of the Department of neurology of the Chelyabinsk Regional Clinical Hospital № 3, Chelyabinsk, Russia.

Efimkova Ekaterina B. – PhD, Chief of the Obstetric Observational Department of the Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-4325-0654>

Moskvicheva-Arsenteva Anna V. – neurologist of the Consultative and Diagnostic Center of the Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Chuvash Republic, Cheboksary, Russia.

Goroshkin Anton N. – PhD, Lead programmer of the Russian Academy of National Economy and Public Administration under the President of the Russian Federation, Moscow – Krasnoyarsk, Russia. <https://orcid.org/0009-0008-4372-4857>

Chesnokova Anastasiya S. – graduate student of the Department of neurology and neurosurgery of the Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russia. <https://orcid.org/0009-0008-0451-3571>

Применение зонисамида в лечении эпилепсии

А.В. ЛЕБЕДЕВА^{1,2}, И.И. КОВАЛЕВА³, Ю.В. РУБЛЕВА³, Н.В. ПАНТИНА³,
А.В. ЮРЧЕНКО³, С.Г. БУРД^{2,3}

¹ ГБУ «НИИОЗМММ ДЗМ»

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, ул. Островитянова, дом 1

³ ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА, Россия, Москва, ул. Островитянова,
дом 1, стр. 10

РЕЗЮМЕ Эпилепсия – хроническое заболевание головного мозга, которое характеризуется повторными (двумя или более) неспровоцированными эпилептическими приступами. Это одно из наиболее распространенных заболеваний нервной системы – приблизительно 4–10/1000 человек. Одним из современных противоэпилептических препаратов с хорошим профилем эффективности и безопасности является зонисамид (ЗНС). Зонисамид разрешен для стартовой терапии в режиме монотерапии у пациентов с фокальными эпилептическими приступами с или без вторичной генерализации у взрослых пациентов, с впервые выявленной эпилепсией, а также в качестве дополнительной терапии фокальных эпилептических приступов с или без вторичной генерализации у пациентов с 6 лет. Зонисамид обладает длительным периодом полувыведения, что позволяет принимать его 1 раз в сутки, улучшая приверженность к терапии. Мультимодальный механизм действия зонисамида обеспечивает широкий диапазон клинической эффективности при различных типах приступов. Низкий потенциал межлекарственных взаимодействий позволяет применять его в комбинации с другими лекарственными средствами, в том числе с наиболее часто применяемыми АЭП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эпилепсия, зонисамид, антиэпилептические препараты, фокальные приступы, фармакорезистентность

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

✎ **Для цитирования:** Лебедева А.В., Ковалева И.И., Рублева Ю.В., Пантина Н.В., Юрченко А.В., Бурд С.Г. Применение зонисамида в лечении эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния под руководством В.А. Карлова. 2024; 2 (2): 51–63. doi.org/10.34707/EpiKar.2024.2.2.006

Введение

Современное развитие эпилептологии и фармакологии расширяет возможности лечения больных эпилепсией. Появление новых АЭП позволяет модифицировать терапевтический подход с учетом формы эпилепсии и типа приступов, а также с учетом индивидуальных особенностей пациентов и коморбидных состояний. Однако исследования показывают, что в РФ самыми назначаемыми АЭП являются карбамазепин и вальпроевая кислота, составляющие до 76% всех назначений АЭП, но не являющиеся лучшими препаратами с точки зрения профиля безопасности [1]. В настоящее время для лечения эпилепсии во всем мире доступны более 40 АЭП, и правильный выбор препарата важен для более раннего достижения ремиссии заболевания [2–4]. Одним из современных препаратов широкого спектра действия является зонисамид.

Use of zonisamide in the treatment of epilepsy

AV LEBEDEVA^{1,2}, II KOVALEVA³,
YuV RUBLEVA³, NV PANTINA³,
AV YURCHENKO³, SG BURD^{2,3}

¹ The Institute of Health Organization
and Medical Management of the Moscow
Department of Health

² Pirogov Russian National Research
Medical University, Russia, Moscow,
Ostrovityanova street 1

³ Federal State Budgetary Institution
«Federal center of brain research and
neurotechnologies» of Federal Medical
Biological Agency, Russia, Moscow

Summary. Epilepsy is a chronic brain disease characterized by recurrent (two or more) unprovoked epileptic seizures. Epilepsy is one of the most common diseases of the nervous system—approximately 4–10/1000 people. The widespread prevalence of epilepsy, its pharmacoresistance in 30% of cases requires the search for new approaches to the treatment of this disease. One of the modern drugs with a good efficacy and safety profile is Zonisamide. Zonisamide is approved in Russia as adjunctive therapy for focal epileptic seizures with or without secondary generalization in patients from the age of six. Zonisamide is also used for monotherapy of focal epileptic seizures with or without secondary generalization in adult patients with first diagnosed epilepsy. Zonisamide has a long half-life, which allows it to be taken once a day, improving adherence to therapy. Multimodality of the mechanism of action of zonisamide makes it effective in different types of seizures and allows its use in various combinations with other antiepileptic drugs.

Keywords: epilepsy, zonisamide, antiepileptic drugs, focal seizures, pharmacoresistance

300 мВ

○ **Conflicts of interests.** The authors declare the absence of possible conflicts of interests.

○

P4 - A2

P3

○

C4

C3

P4

○

P3 - A1

○

Pp2 - A2

○

Pp1 - A1

○

F8 - A2

○

F7 - A1

○

T4 - A2

○

T3 - A1

○

T6 - A2

○

T5 - A1

Зонисамид (ЗНС) был синтезирован в Японии в 1979 г., далее по результатам исследований одобрен для применения в Японии в 1989 г., а затем одобрен в США в 2000 г., в Европе – в 2005 [5, 6]. Зонисамид протестирован на нескольких животных моделях и показал, что его антиэпилептическая активность сопоставима с фенобарбиталом и карбамазепином и более высокая, чем у фенитоина [5]. Также были доказаны его долгосрочная безопасность и эффективность при лечении фокальных эпилептических приступов у взрослых, что позволило внедрить препарат в клиническую практику [7–10].

В 2013 г. зонисамид зарегистрирован в России как препарат для дополнительной терапии фокальной эпилепсии у взрослых [11]. В 2014 г. – для монотерапии фокальных эпилептических приступов с вторичной генерализацией или без у взрослых пациентов, с впервые выявленной эпилепсией, а также одобрен в качестве дополнительной терапии у пациентов в возрасте 6 лет и старше [12].

Механизм действия и фармакокинетика

Зонисамид – аналог бензизоксазола (1,2-бензизоксазол-3-метансульфонамид) с мультимодальным механизмом действия, включающим ингибирующее влияние на вольтажзависимые натриевые каналы и кальциевые каналы Т-типа [13]. Кроме того, ЗНС может ингибировать пресинаптическое высвобождение глутамата и усиливать выделение γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) путем влияния на транспорт ГАМК (рис. 1). Также в эксперименте на мышах было показано, что ЗНС снижает уровень оксида азота, который участвует в патогенезе судорожных приступов, способствуя синхронизации нейронов [14]. Так как ЗНС имеет сульфаниламидную группу боковой цепи (подобно ацетазоламиду), он проявляет некоторую антикарбоангидразную активность. Препарат обладает уни-

кальной способностью воздействовать на множество звеньев эпилептогенеза, за счет этого он обеспечивает широкий спектр клинической эффективности в отношении различных типов приступов [15].

Зонисамид обладает линейной благоприятной фармакокинетикой, почти полностью абсорбируется при пероральном приеме, связывается с белками на 40–50%. Пиковая концентрация в плазме наступает в течение 2–5 ч. Он имеет высокую биодоступность на уровне 100%, не зависящую от приема пищи, хотя может замедляться время достижения максимальной концентрации в плазме или сыворотке крови [17–19]. Длительный период полувыведения ($T_{1/2}$) – около 60 ч позволяет принимать препарат 1 раз в день. Это обеспечивает комфорт пациента и повышает комплаентность [6]. ЗНС метаболизируется с участием изофермента CYP3A4, основной путь метаболизма – расщепление бензизоксазольного кольца с образованием 2-сульфамойлацетилфенольного (SMAP), а также N-ацетилирование. Полученные метаболиты лишены противосудорожной активности [21]. Метаболиты и неизмененный ЗНС выводятся главным образом через почки. У пациентов с почечной недостаточностью ЗНС следует применять с осторожностью, может потребоваться более медленный подбор дозы [22, 12]. Почечный клиренс прямо пропорционален клиренсу креатинина, а площадь под кривой концентрации в плазме (AUC) увеличивается на 35% у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью ($КК < 20$ мл/мин) [21].

Зонисамид не является ингибитором изофермента цитохром P450 и УДФ-глюкуронилтрансферазы, поэтому его можно комбинировать практически со всеми АЭП, кроме топирамата и ацетазоламида, являющиеся ингибиторами карбоангидразы [5]. Другие АЭП могут назначаться совместно с ЗНС без коррекции дозы. Индукторы ферментов CYP3A4 (фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин и примидон) могут снижать эффективность ЗНС при их одновременном применении, однако эти эффекты не являются клинически значимыми,

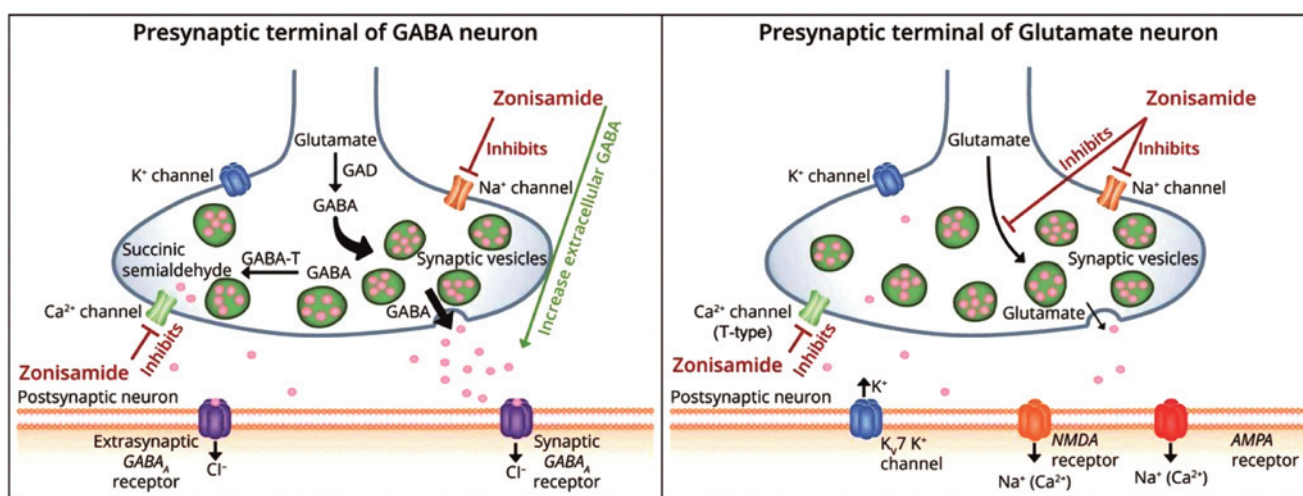


Рис. 1. Механизм действия зонисамида [16]

когда препарат добавляется к уже получаемой терапии. Также преимущество ЗНС – низкий потенциал межлекарственного взаимодействия: он не взаимодействует с прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК), а также с пероральными контрацептивами (КОК), содержащими этинилэстрадиол и норэтистерон, в то время как фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин и окскарбазеин, ламотриджин и леветирацетам до 2000 мг/сутки снижают эффективность КОК [12, 15, 19, 23, 24, 25].

Обзор эффективности и безопасности зонисамида

По данным зарубежной литературы, эффективность ЗНС изучалась при фокальной и генерализованной эпилепсии у детей и взрослых в качестве препарата при индивидуальной монотерапии или в комбинации при фармакорезистентной эпилепсии в дозе до 600 мг/сутки. В РФ зонисамид зарегистрирован для лечения фокальной эпилепсии у взрослых и детей 6 лет и старше (табл. 1).

Таблица 1

Использование ЗНС у детей и у взрослых: Описания исследований. Адаптировано [9, 26–42]

Исследование	Дизайн	Пациенты	Доза	Продолжительность	Результаты
Фокальная и генерализованная¹ эпилепсия					
Baulac M, et al., 2012, EU (Исследование 310) [9]	Рандомизированное клиническое исследование применения ЗНС в монотерапии фокальной эпилепсии у взрослых в сравнении с КБЗ. Рандомизация 1:1	583 пациента в возрасте 18–75 лет с впервые выявленной фокальной эпилепсией	300 мг/сут	До 78 нед	Эффективность ЗНС сопоставима с КБЗ у взрослых в монотерапии фокальных приступов с ВГ и без. У 79,4 % пациентов в группе ЗНС, и у 83,7 % пациентов в группе карбамазепина свобода от приступов в течение как минимум 26 недель
Рудакова И.Г., 2019, Россия [39]	Российский ретроспективный анализ применения и удержания на монотерапии взрослых пациентов с фокальной эпилепсией	92 пациента с фокальной эпилепсией 18–78 лет	Диапазон: 200 мг/сут (87,5–400 мг/сут)	Максимальный период наблюдения 50 мес	Эффективность у 91% пациентов (95% ДИ 83,6–95,7%). 52 пациента принимали ЗНС более года, из них у 96,2% пациентов терапия эффективна (95% ДИ 88,2–99,2%), у 79,6% ремиссия. Ср. время удержания – 42,4 мес
Guerrini et al., 2013, EU/India (Исследование 312) [26]	Многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование 3 фазы	207 пациентов в возрасте 6–17 лет с фокальными приступами с вторичной генерализацией или без нее	1 мг/кг/сут до максимума 500 мг/день	8–12 нед	50% респондеров (снижение частоты приступов на ≥ 50% по сравнению с исходным уровнем) для ЗНС против 31% для плацебо (p = 0,0044)
Guerrini et al., 2014, EU [27]	Долгосрочное открытое исследование (продолжение исследования 312)	144 пациента в возрасте 6–18 лет с фокальными приступами	1 мг/кг/сут до максимальной дозы 500 мг/сут	Медиана длительности терапии ЗНС 444,5 дней	81 (56,3%) из 144 пациентов ответили (≥ 50% снижение частоты приступов в течение 28 дней по сравнению с исходным уровнем), а 16 (11,1%) из 144 пациентов достигли полной ремиссии
Marson et al., 2021, UK [28]	Рандомизированное, открытое контролируемое исследование	990 пациентов в возрасте 5 лет и старше с впервые возникшей фокальной эпилепсией	112 лет: 100 мг в сут; 5–12 лет: 2,5 мг/кг в сут	52 нед	ЗНС не уступал в ИТТ-анализе (в зависимости от назначенного лечения) ламотриджину по времени достижения 12-месячной ремиссии приступов (1,03; 0,83–1,28; p = 0,90)
Brodie et al., 2005, EU/South Africa [29]	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование в параллельных группах	347 пациентов в возрасте 12 лет и старше с рефрактерными фокальными приступами с вторичной генерализацией или без нее	100 мг/сут или 500 мг/сут	18 нед	Снижение частоты приступов при приеме ЗНС 51,2% против плацебо 16,3% (p < 0,0001)
Wroe et al., 2008, EU/South Africa [30]	Открытое исследование	318 пациентов в возрасте 12 лет и старше с рефрактерными фокальными приступами с вторичной генерализацией или без нее	100, 300 или 500 мг/сут	156 нед	Среднее снижение частоты приступов по сравнению с исходным уровнем: 45,0, 45,7 и 47,0% через 12, 24 и 36 мес соответственно



Продолжение табл. 1

Исследование	Дизайн	Пациенты	Доза	Продолжительность	Результаты
Sackellares, et al. 2004, US [31]	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование в параллельных группах	20 пациентов с рефрактерными фокальными приступами	7 мг/кг/сут до 600 мг/сут	8–12 нед	Частота приступов при приеме ЗНС – 28,9% снижение против 4,7% увеличения приступов у пациентов, получавших плацебо (p = 0,0009)
Yamauchi et al., 2004, Japan [32]	Постмаркетинговое проспективное исследование	1631 пациента с фокальной и генерализованной эпилепсией ¹	Дети: от < 2 мг/кг/сут до > 10 мг/кг/сут Взрослые: от < 100 мг/сут до > 500 мг/сут	52–156 нед	Частота приступов: ≥ 50% снижение: 279 (17,1%) > 75% снижение 161 (9,9%) 100% снижение: 636 (39%)
Wilfong et al., 2005, US [33]	Ретроспективное исследование	131 пациент с фокальными и генерализованными приступами ¹	100 мг/сут до максимальной дозы 54 мг/кг/сут	180 нед	Частота приступов: Снижение на ≥ 50% – 18 (13,7%) Снижение на ≥ 75% – 44 (33,6%) Снижение на 100% – 39 (29,8%)
Абсансная эпилепсия					
Wilfong et al., 2005, US [34]	Ретроспективное исследование	45 пациентов в возрасте до 18 лет с абсансными приступами	Диапазон: 100–600 мг/сут или 2–24 мг/кг/сут	104 нед	23 пациента (51,1%) достигли полной ремиссии в отношении абсансов
Эпилепсии детского возраста					
Shinnar et al., 2009, US [35]	Открытое исследование 3 фазы	109 пациентов в возрасте 3–15 лет с детскими эпилепсиями (фокальными, идиопатическими, СЛГ, инфантильными эпилепсиями и др.)	1 мг/кг/день до максимальной дозы 12 мг/кг	65 нед	Наблюдалось значительное медианное снижение частоты «всех приступов» на 2,60 приступа в неделю (p = 0,033)
You et al., 2008, South Korea [36]	Ретроспективное исследование	62 пациента в возрасте от 1 до 72 месяцев с СЛГ	Максимальная доза 16 мг/кг/сут	52 нед	Ответ на приступы Снижение на ≥ 50% – 15 (24,2%) Снижение на ≥ 75% – 14 (22,6%) Снижение на 100% – 3 (4,8%)
Lee et al., 2010, South Korea [37]	Ретроспективное исследование	163 пациента в возрасте 0,08–13 лет с детскими фармакорезистентными эпилепсиями (фокальные, генерализованные, СЛГ, инфантильные эпилепсии)	3–5 г/кг/сут, с титрацией до максимальной переносимости	104 нед	Ответ на приступы Снижение > 50%: 79 (48,5%) 100% снижение: 25 (15,3%)
Kothare, 2004, US [38]	Ретроспективное исследование	15 пациентов в возрасте 11–20 лет с ювенильной миоклонической эпилепсией (ГТК, миоклонические приступы или абсансы)	Диапазон: 200–500 мг/сут	8–104 нед	Ответ на приступы (ГТК, миоклонические приступы, абсансы) Снижение на ≥ 50%: 1 (7,5%); 1 (7,5%); 3 (23%) Снижение на ≥ 75%: 1 (7,5%); 1 (7,5%); 2 (15,5%) Снижение на 100%: 9 (69,5%); 8 (62%); 5 (38,5%)
Tingting Yang et al., 2023, China [40]	Наблюдательное исследование эффективности и безопасности зонисамида в качестве единственного дополнительного препарата при фокальных приступах с ВГ и без у взрослых	118 пациентов с фокальной эпилепсией, 18–75 лет, с сопутствующими неврологическими расстройствами: депрессия, тревога, когнитивные нарушения	Диапазон: 100–400 мг/сут	9 мес	Ответ на терапию у 79,5% пациентов через 2 мес, у 75,5% через 5 мес терапии ЗНС Свобода от приступов у 51% и 53,6% пациентов через 2 и 5 мес терапии соответственно Уменьшение сопутствующих неврологических расстройств более чем в 2 раза

Исследование	Дизайн	Пациенты	Доза	Продолжительность	Результаты
Namer H., Baulac M. et al., 2015, EU (Исследование ZOOM) [41]	Наблюдательное исследование. Уровень удержания, дозирование, переносимость зонисамида в качестве ранней дополнительной терапии	93 взрослых пациента с фокальной эпилепсией, недостаточно контролируемой на монотерапии, 19–87 лет. 25,8% пациентов были старше 60 лет	Диапазон: 50–400 мг/сут. ср. доза 200 мг/сутки	15 мес ср. время наблюдения 180 дней	У 79,7% пациентов к 6 мес терапии снижение частоты приступов на 50% и более. У 43,6% пациентов свобода от приступов. Удержание у 82,8% пациентов в течение 6 мес, у 91,4% пациентов в течение 3-х мес
Рахманина О.А., 2019, Россия [42]	Сравнительный анализ применения зонисамида и топирамата при эпилепсии у детей с фокальной эпилепсией в реальной клинической практике	36 пациентов: 18 пациентов на ЗНС, 18 пациентов – на ТПМ 6–12 лет. Фармакорезистентные	Ср. доза 200 мг/сут	Длительность заболевания 3–8,5 лет	У 76,4% пациентов эффективность в группе ЗНС. У 58,7% в группе ТПМ
<p><i>Примечание.</i> ПТТ = в зависимости от назначенного лечения; СЛГ = Синдром Леннокса-Гасто; ГТК = генерализованные тонико-клонические.</p> <p>¹ Генерализованные эпилепсии с различными типами приступов: тонико-клонические, тонические, клонические, атонические, миоклонические, типичные и атипичные абсансы.</p>					

Эффективность зонисамида в монотерапии

В рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании III фазы M. Baulac et al. (2012) с участием 583 пациентов в возрасте 18–75 лет с впервые выявленной фокальной эпилепсией сравнивали эффективность монотерапии зонисамидом ($n = 282$) с карбамазепином (КБЗ) замедленного высвобождения ($n = 301$) [9]. ЗНС продемонстрировал не меньшую эффективность в сравнении с карбамазепином у взрослых пациентов с впервые выявленной фокальной эпилепсией. Нижняя граница доверительного интервала абсолютной разности была в пределах пограничного значения, установленного протоколом (-12%). Отсутствие приступов продемонстрировали 79,4% пациента, получавших ЗНС, и 83,7% пациентов, получавших КБЗ, в течение как минимум 26 недель наблюдения. В целом терапия зонисамидом хорошо переносилась. По результатам исследования зонисамид был включен в обновленное руководство ILAE, получив уровень «А» доказательства эффективности в стартовой монотерапии фокальных эпилептических приступов у взрослых наряду с КБЗ, фенитоином, леветирацетамом. В продолжение данного исследования сравнивалось удержание на терапии ЗНС и КБЗ: не отмечалось приступов на протяжении ≥ 24 мес у 38,6% пациентов (95% ДИ 31,8; 45,4) – в группе ЗНС и у 42,6% (95% ДИ 35,8; 49,4) – в группе КБЗ [10].

В 40-недельном рандомизированном двойном слепом исследовании D. Naritoku et al. (2005) ЗНС принимали 169 пациентов с впервые диагностированной фокальной эпилепсией в дозе 25, 100 и 300 мг/сутки. В результате ЗНС продемонстрировал эффективность в стартовой монотерапии даже в малых дозах. В течение 6 мес 50,8% пациентов достигли ремиссии при приеме

300 мг/сутки; 33,9% пациентов – при приеме 25 мг/сутки и 30,8% – 100 мг/сутки [43].

В открытом РКИ SANAD II A. Marson et al. (2021), включавшем 990 пациентов с фокальной эпилепсией в возрасте 5 лет и старше, ЗНС не уступал ламотриджину по времени достижения 12-месячной ремиссии в монотерапии у пациентов с недавно начавшимися приступами [28]. По данным многоцентрового российского исследования профессора И.Г. Рудаковой, ЗНС продемонстрировал высокие показатели эффективности, переносимости и ретенции в монотерапии фокальной эпилепсии у взрослых. 92 пациента с фокальной эпилепсией принимали ЗНС в инициальной монотерапии (ИМТ), альтернативной монотерапии, также более 1/3 пациентов были фармакорезистентными. Медиана доз составила 200 мг/сутки. Ценность исследования состоит в том, что участниками стали пациенты, с которыми врач встречается в повседневной клинической практике, т.е. не было ограничений включения пациентов с сопутствующими заболеваниями и индивидуальными особенностями. Эффективность (снижение частоты приступов на 50% и более) была достигнута у 91% пациентов с известным исходом терапии (95% ДИ 83,6–95,7%). ЗНС более года принимали 52 пациента: эффективность достигли 96, 2% (95% ДИ 88,2–99,2%), ремиссии – 79,6%. Максимальный период наблюдения составил 50 мес, среднее время приема препарата – 42,4 мес. Итоговая частота удержания на терапии за весь период наблюдения достигла 82,1% (95% ДИ 73,1–91%) [39]. При этом ЗНС продемонстрировал благоприятный профиль переносимости: у 29,3% пациентов на фоне его приема отмечались нежелательные явления, у 8,7% пациентов они стали причиной отмены препарата. Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты редко достигали клинической значимости (снижение аппети-



та, снижение массы тела). Частота других нежелательных явлений была сопоставима с частотой при приеме других новых ПЭП у взрослых.

Эффективность зонисамида в дополнительной терапии у взрослых

В открытом наблюдательном исследовании ZOOM H. Namer, M. Baulac et al. (2015) изучали эффективность, безопасность и удержание при применении ЗНС в качестве ранней дополнительной терапии у 100 взрослых пациентов с фокальной эпилепсией. К 6-мес терапии 43,6% пациентов достигли ремиссии, 79,4% продемонстрировали снижение частоты приступов более чем на 50%. Большинство пациентов достигли эффекта в течение месяца терапии, медиана доз составила 200 мг/сутки. Максимальное удержание зонисамид продемонстрировал в комбинации с ламотриджином (92,9%); производными карбоксамида (88%), вальпроатом (78,9%), леветирацетамом (78,6%). Наиболее частые НЯ были слабость (3,2%), головокружение (2,2%), головная боль (2,2%), тревога (2,2%). У 94,1% пациентов переносимость терапии врачами была оценена как «очень хорошая» и «хорошая» [41].

В исследовании Tingting Yang et al. (2022) ЗНС изучался в качестве первого дополнительного препарата лечения фокальных или билатеральных тонико-клонических приступов у 118 человек с сопутствующими неврологическими расстройствами от средней до тяжелой степени. Частота приступов, их продолжительность и нежелательные явления оценивались через 2 и 5 мес после начала применения ЗНС. Оценка положительного клинического эффекта через 2 и 5 мес составила у 79,5 и 75,5% пациентов соответственно. Частота полной ремиссии составила 53,6% и 51% пациентов соответственно. Длительность удержания через 5 месяцев терапии была продемонстрирована у 86% пациентов, средняя доза составила 200–300 мг/сутки. Также было отмечено уменьшение числа пациентов с тревогой, депрессией и когнитивными нарушениями более чем в 2 раза. Наиболее распространенными НЯ были снижение аппетита и потеря веса (11,8%), головокружение (6,9%) и головная боль (3,9%) [40].

В японском исследовании T. Yamauchi et al. (2004) с участием 1631 пациента ЗНС продемонстрировал высокую эффективность и безопасность при длительном применении в детской и взрослой популяции пациентов с фокальными и генерализованными эпилепсиями, в монотерапии и дополнительной терапии. Пациентов классифицировали по типу эпилептических приступов и эпилептических синдромов. Эффективность ЗНС была продемонстрирована у 70,5% в группе пациентов с фокальной эпилепсией. 43,4% пациентов достигли полного контроля приступов. Среди пациентов с генерализованными приступами эффективность или полный контроль приступов был отмечен у 56,9% пациентов. При этом 50% пациентов с миоклоническими приступами или атипичными абсансами продемонстрировали значительное улучшение на терапии ЗНС. При классификации пациентов по эпилептическим синдромам ЗНС показал

высокую эффективность в 58,2% случаев при фокальных эпилепсиях и в 78,2% – при генерализованных. Кроме того, следует отметить тенденцию к увеличению удержания процента пациентов на терапии с каждым годом – через три года лечения показатель удержания составил 97,7% пациентов [32].

Эффективность зонисамида в дополнительной терапии у детей

Многоцентровое, двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование III фазы R. Guerrini et al. (2013) изучало эффективность и безопасность ЗНС в дополнительной терапии фокальной эпилепсии у детей 6–17 лет, всего включено 207 пациентов, рандомизация 1:1. ЗНС или плацебо добавлялись 2-м или 3-м АЭП к текущей терапии. Доля пациентов, ответивших на лечение, была достоверно выше в группе ЗНС в дозе 8 мг/кг/сутки, чем в группе плацебо (в группе ЗНС снижение частоты приступов на 50% и более отмечалось у 50% пациентов, свобода от приступов у 14%; в группе плацебо снижение частоты приступов на 50% и более отмечалось у 30% пациентов, свобода от приступов у 3%). Общая частота НЯ была сходной в обеих группах. НЯ были в основном легкой и средней степени тяжести. Данное исследование позволило в дальнейшем подготовить рекомендации по применению ЗНС в качестве дополнительного лечения фокальной эпилепсии для пациентов 6–17 лет [26].

Открытая фаза исследования R. Guerrini et al. (2014) подтвердила первоначальные выводы, что дополнительная терапия ЗНС является эффективным и безопасным методом терапии у пациентов 6–17 лет с фокальной эпилепсией при длительном применении [27].

Рандомизированное контролируемое исследование Brodie et al. (2005) и соответствующее открытое исследование Wroe et al. (2008) продемонстрировали эффективность ЗНС 300 и 500 мг/сут у пациентов 12 лет и старше с рефрактерными фокальными приступами с или без вторичной генерализации [29, 30]. Дальнейшие исследования показывали схожие результаты в отношении эффективности лечения фокальных и генерализованных приступов [31–33].

Существует несколько зарубежных исследований, посвященных эффективности ЗНС при абсансной эпилепсии и других детских эпилепсиях. Блокада кальциевых каналов Т-типа определяет потенциал эффективности ЗНС в лечении абсансов. В ретроспективном исследовании A. Wilfong et al. (2005), США, из 45 пациентов младше 18 лет полного контроля от приступов абсансов достигли 51,1% пациентов [34]. В трех из четырех исследований, в которых изучались другие детские эпилепсии, ЗНС продемонстрировал эффективность у детей в возрасте до 15 лет с синдромом Леннокса-Гасто (СЛГ) [35–37], дополнительная терапия ЗНС была эффективной и безопасной. ЗНС также показал эффективность в лечении детей с атоническими или миоклоническими приступами, которые являются более рефрактерными, чем другие типы приступов. Также имеются данные об эффективности применения ЗНС при синдроме Веста

[44]. Однако в РФ препарат разрешен к применению только для лечения фокальной эпилепсии.

Имеются некоторые данные о применении ЗНС для лечения рефрактерного и суперрефрактерного эпилептического статуса (ЭС). По данным одного из мета-анализов ЗНС был назначен в общей сложности во время 37 эпизодов ЭС у 34 пациентов. Медиана латентности от начала ЭС до назначения ЗНС составила 6,3 дня с анамнезом неэффективного лечения в среднем тремя другими противосудорожными препаратами. Средняя начальная доза ЗНС составляла 100 мг/сут, титруемая до средней поддерживающей дозы 400 мг/сут. Пациенты получали ЗНС в течение среднего периода в 7 дней. ЗНС был последним препаратом, назначенным в 9 из 37 (24,3%) эпизодов, при этом купирование ЭС наблюдалось в 6 из 37 (16,2%) эпизодов. ЗНС был эффективен в купировании ЭС в 5 из 30 эпизодов рефрактерного ЭС и в одном из 7 суперрефрактерных ЭС. Вывод сделанный авторами: ЗНС может рассматриваться как альтернативный вариант перорального лечения при рефрактерном и суперрефрактерном эпилептическом статусе [45].

Таким образом, ЗНС продемонстрировал высокую эффективность и благоприятный профиль переносимости в отношении генерализованных и фокальных приступов в моно и дополнительной терапии у взрослых и детей. В РКИ и в постмаркетинговых исследованиях ЗНС имел сопоставимую эффективность с препаратами сравнения (карбамазепином, ламотриджином) [9, 10, 28].

Кроме того, как показали международные исследования, ЗНС имеет потенциал для широкого применения при не одобренных FDA типах приступах, включая ГТК, абсансную эпилепсию и детские формы эпилепсии, связанные с СЛГ (тонические, атонические, атипичные приступы отсутствия, миоклонические и тонико-клонические) [9, 10, 26–38, 46].

Потенциальные возможности применения ЗНС у пациентов с эпилепсией и коморбидными расстройствами

Современный подход к выбору антиэпилептической терапии предполагает, помимо эффективности и переносимости, учитывать коморбидные состояния пациентов. Часто пациент с эпилепсией – это полиморбидный пациент. Наиболее частые коморбидные состояния – метаболический синдром, психоневрологические расстройства, онкологические заболевания и т.д. [47].

Среди общего числа больных эпилепсией практически каждый третий пациент имеет повышенную массу тела, что ведет к развитию других патологий: сердечно-сосудистых заболеваний, сахарному диабету, гипертонии, повышенному уровню холестерина, синдрому обструктивного апноэ во сне (СОАС). По результатам исследования Chi-Ren Huang et al. (2021) было доказано, что ЗНС может способствовать снижению массы тела, улучшению биохимических показателей сосудистого риска: HbA1 (гликированный гемоглобин), триглицериды, С-реактивный белок; ЗНС уменьшает риски развития жировой болезни печени (снижая индекс стеатоза

печени, АСТ и АЛТ), способствует снижению липогенеза за счет ингибирования карбоангидразы. Таким образом, ЗНС может принести пользу пациентам с эпилепсией, страдающим ожирением и метаболическим синдромом, в том числе пожилым пациентам с повышенным риском сосудистых заболеваний [48].

СОАС – один из самых частых коморбидных патологий у пациентов с эпилепсией. По результатам международных исследований, зонисамид продемонстрировал улучшение состояния у пациентов с СОАС в анамнезе за счет наличия в механизме действия – ингибирование карбоангидразы [49].

Гипонатриемия – снижение содержания натрия в крови (менее 135 ммоль/л) – часто встречающаяся патология у пациентов с эпилепсией, которая может приводить к серьезным сердечно-сосудистым заболеваниям, неврологическим нарушениям (головная боль, спутанность сознания, ступор и др.), изменению костной ткани. Результаты исследования показали, что самыми значимыми факторами риска являются пожилой возраст и пониженная масса тела. КБЗ, а в особенности его комбинация с вальпроевой кислотой, ассоциированы с большей частотой гипонатриемии. Напротив, применение ЗНС снижает риск гипонатриемии у пациентов с эпилепсией, что связано со способностью его ингибировать карбоангидразу [50].

Метаболическое нарушение костной ткани – часто встречающаяся проблема у пациентов с эпилепсией. Исследования показали, что терапия АЭП увеличивает риск переломов на 4–6% в год. В проспективном наблюдательном исследовании применения ЗНС в монотерапии у 59 пациентов с фокальной эпилепсией, ранее не принимающих АЭП, зонисамид не оказывал негативного влияния на здоровье костей при длительном применении. Кроме того, эффективность терапии была отмечена у 87% пациентов, полный контроль приступов у 63% пациентов [51].

В литературе имеются данные, в которых зонисамид продемонстрировал нейропротекторные механизмы, в том числе антиоксидантную активность, защиту от глутаматной эксайтотоксичности и уменьшение гипоксически-ишемического повреждения мозга [7]. Эти уникальные эффекты способствуют предотвращению инсульта, могут быть эффективны при двигательных расстройствах, таких как болезнь Паркинсона (БП) [52]. В 2009 г. он был одобрен в Японии для дополнительного лечения БП в дозе 25 или 50 мг/сут [53]. Зонисамид также показал эффективность в дополнительной терапии паркинсонизма при деменции с тельцами Леви [52, 54]. Имеются данные о положительном эффекте его в лечении пароксизмальной кинезиогенной дискинезии [55]. Влияние ЗНС на дофаминовую систему и ингибирование кальциевых каналов Т-типа может также привести к клиническим улучшениям при расстройствах сна, боли и мигрени, кластерной головной боли [56, 57]. Наиболее вероятной причиной коморбидности мигрени и эпилепсии являются общие патофизиологические изменения, приводящие к гипервозбудимости нейронов центральной нервной системы, тогда как антиконвульсанты, эффективные для лечения обоих заболеваний, снижают возбудимость нейронов. Головной болью стра-



дают 59% пациентов с эпилепсией, из них 8–26% пациентов имеют мигренозное и мигренеподобное происхождение. Для таких пациентов с эпилепсией ЗНС может стать препаратом выбора [58].

Ряд исследований указывают на возможную эффективность ЗНС для лечения некоторых заболеваний психиатрического спектра – острые фазы биполярного расстройства, расстройства пищевого поведения (в частности, булимия) [59]. По данным литературы, препарат модулирует высвобождение нейронами дофамина и серотонина, что может привести к снижению потребления алкоголя [60].

Безопасность, неблагоприятные побочные эффекты зонисамида

В целом ЗНС хорошо переносится. Нежелательные эффекты терапии встречаются не чаще, чем при применении других ПЭП первого выбора. M. Vaulac et al. (2012) представили результаты РКИ III фазы сравнительной оценки эффективности и переносимости ЗНС и КБЗ при впервые выявленной фокальной эпилепсии у 583 взрослых пациентов. Частота нежелательных явлений, связанных с терапией, была аналогична в обеих группах: 36% пациентов в группе ЗНС (средняя доза 300 мг/сутки) и 38% – в группе КБЗ (средняя доза 600 мг/сутки). Наиболее частые нежелательные побочные эффекты на фоне лечения, отмечавшиеся более чем у 5% пациентов: головная боль, снижение аппетита и снижение массы тела (чаще при приеме ЗНС), сонливость, головокружение (чаще при приеме КБЗ). Случаи досрочной отмены терапии вследствие кожных высыпаний чаще отмечались в группе КБЗ (3%), нежели в группе ЗНС (1%). Новых и неожиданных нежелательных явлений через 2 года терапии ЗНС не отмечалось [9, 10].

Анализ объединенных данных III фазы РКИ R. Guerrini et al. (2013, 2014) показал, что ЗНС обладает благоприятным профилем безопасности и переносимости при длительном применении в качестве дополнительной терапии фокальной эпилепсии у детей 6–17 лет. Неблагоприятные побочные эффекты, связанные с терапией, отмечались у 27,1% пациентов. Наиболее частые из них: снижение массы тела (6,3%), снижение аппетита (1,2%), головная боль (2,1%). Не было отмечено клинически значимых изменений лабораторных показателей, серьезных явлений сыпи и реакций гиперчувствительности, не регистрировалось изменений параметров жизненно-важных функций и ЭКГ. Препарат не оказывал стойкого негативного влияния на рост, развитие и когнитивные функции, что подтверждалось рядом тестов (стадии Таннера и рентгенографической оценкой развития скелета, COWAT, CBCL 6/18 и др.) [26, 27]. Профиль безопасности зонисамида у детей, участвующих в плацебо-контролируемых исследованиях (в возрасте 6–17 лет), соответствует профилю безопасности препарата у взрослых [12].

Сульфаниламидная группа в молекуле ЗНС может ингибировать активность карбоангидразы в головном мозге [5, 7]. Системный эффект ингибитора карбоновой ангидразы связан с развитием метаболического ацидо-

за [6, 25]. Этот эффект обычно слабо выражен. Однако у пациентов с нарушением функции легких или почек необходимо регулярно проводить анализ бикарбоната сыворотки крови. Этот эффект может усиливаться при совместном приеме с топираматом или кетогенной диетой. Крайне редко описаны фатальные случаи в связи с совместным применением сульфаниламидов, включая синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, фульминантный печеночный некроз, агранулоцитоз, апластическую анемию, поэтому при первых признаках сыпи следует отменить прием ЗНС [61].

Очень редко встречаются связанные с ЗНС гематологические реакции, в том числе лекарственные реакции с эозинофилией, олигогидроз и гипертермия у пациентов детского возраста, острая миопия и вторичная закрытоугольная глаукома у пожилых, суицидальное поведение и мысли, тератогенность [6].

Химическая структура препарата содержит сульфаниламидную боковую цепь, и поэтому в связи с этим было высказано предположение, что может возникнуть перекрестная реактивность с другими сульфаниламидами, не относящимися к АЭП, например антибиотиками на основе сульфоксида [16].

Исследования показывают, что тератогенный риск, связанный с ЗНС, крайне низкий. В голландском исследовании, посвященном изучению использования зонисамида во время беременности, были собраны данные из 6 различных медицинских учреждений и сделаны выводы, что средняя длительность беременности, окружности головы и вес родившихся детей были в пределах соответствующих референсных показателей [62]. Исследование 2012 г., проведенное с использованием данных североамериканского регистра беременности при применении АЭП, показало, что риск врожденных пороков развития при использовании ЗНС во время беременности был незначительным по сравнению с более старыми АЭП, такими как вальпроевая кислота и фенобарбитал [63]. В целом ЗНС имеет категорию применения во время беременности С (с осторожностью) в связи с недостаточностью данных об использовании при беременности. Для подтверждения безопасности препарата при беременности необходимы дополнительные крупные исследования.

В литературе имеются данные, свидетельствующие о том, что лечение ЗНС может быть связано со снижением потоотделения, аппетита и массы тела, особенно при использовании высоких доз, что у части пациентов имеет положительное влияние на коморбидные заболевания [26, 35].

Также исследования продемонстрировали потенциальную взаимосвязь между лечением ЗНС и когнитивной дисфункцией [45]. Наиболее распространенными жалобами на когнитивные нарушения были проблемы с памятью (35%), вниманием/концентрацией (26%), речью (12%) и дискалькулией (6%). Подтверждено, что долгосрочные когнитивные эффекты ЗНС чаще связаны с высокими дозами [64, 65]. Однако, в ряде экспериментальных исследований показано, что он может предотвращать когнитивные нарушения и улучшать течение деменции, что подтверждается его способностью уменьшать стресс эндоплазматического ретикулаума на

Обзор механизма действия и побочных эффектов АЭП [12, 17, 61, 73].

АЭП	Механизм действия	Побочные эффекты
Карбамазепин	Ингибирует Na ⁺ -каналы	Неврологические (нарушения координации, атаксия, головная боль), дерматологические (кожная сыпь), эффекты ЖКТ (боль в животе, снижение аппетита, диарея, энурез, рвота), гематологические (угнетение функции костного мозга), гипонатриемия, оптические (нарушение цветного зрения, нистагм), седация, тератогенные эффекты
Лакосамид	Усиливает медленную инактивацию Na ⁺ -каналов, ингибирует CRMP-2	Нарушение ритма и проводимости сердца, диплопия, головокружение, рвота, головная боль, депрессия, спутанность сознания, бессонница, вертиго, шум в ушах, миоклонические судороги, раздражительность, нарушение координации движений, нарушение равновесия, нарушение памяти, тремор, нистагм, онемение, нарушения речи и внимания, парестезии, метеоризм, диспепсия, зуд, сыпь, нарушение походки, астения, падения
Ламотриджин	Блокирует Na ⁺ и Ca ²⁺ каналы	Атаксия, дерматологические заболевания (сыпь, SJS, TEN), головокружение, DRESS, расстройство ЖКТ, головная боль, гематологические заболевания (нейтропения, тромбоцитопения, панцитопения), гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, инфекции, суицидальные мысли, тремор, сонливость, нечеткость зрения, агрессия, раздражительность, бессонница, боль в спине и суставах, агитация
Леветирацетам	Ингибирует Na ⁺ каналы, усиливает ГАМК-ергическую передачу, связывается с SV2A	Поведенческие (плохое настроение, раздражительность, эмоциональная лабильность, агрессия; редко – галлюцинации или суицидальные мысли), сонливость, анорексия, депрессия, тревога, бессонница, головная боль, судороги, нарушение равновесия, вертиго, боль в животе, диспепсия, тошнота и рвота, астения и усталость
Оскарбазепин	Ингибирует Na ⁺ , Ca ²⁺ , K ⁺ каналы	ЦНС (головокружение, сонливость, головная боль, проблемы с памятью, трудности с концентрацией внимания), ЖКТ (тошнота, рвота, диарея), гипонатриемия, нарушения сна, кожная сыпь
Перампанел	Антагонист глутаматных рецепторов AMPA	Атаксия, нарушение поведения (раздражительность, беспокойство, агрессия), головокружение, сонливость, увеличение веса, DRESS-синдром, синдром Стивенса-Джонсона, замедление речи, диплопия, падения
Фенитоин	Ингибирует Na ⁺ -каналы	Нарушения ритма сердца, экстравазация, когнитивные нарушения (внимание, память) повышение уровня АЛТ, эритема, отек лица, гипербилирубинемия, гипотония, риск развития крупных врожденных пороков развития
Прегабалин	Снижение уровня нейротрансмиттеров (норадреналин, субстанция Р, глутамат)	ЦНС (головокружение, сонливость), нарушения зрения
Руфинамид	Ингибирует потенциалзависимые Na ⁺ -каналы	Атаксия, снижение двигательной активности, нарушение дыхания, диплопия, головокружение, сонливость, усталость, головная боль, мышечная слабость тошнота, рвота, увеличение массы тела
Топирамат	Повышает активность ГАМК, снижает функцию глутаматных рецепторов, снижает активность рецепторов Ca ²⁺ , антагонист NMDA, блокирует вольтаж-зависимые натриевые каналы	Анорексия с потерей массы тела, заболевания ЦНС (эмоциональная лабильность, утомляемость, затрудненное восприятие слов, проблемы с памятью и вниманием), глаукома, гипераммонемия, олигодроз, онемение в конечностях, камни в почках, нарушения сна
Вальпроевая кислота	Повышение уровня ГАМК, блокирование Na ⁺ , Ca ²⁺ и K ⁺ каналов, ингибирование деацетилазы гистонов, NMDA-рецепторов	Аменорея, когнитивные нарушения, выпадение волос, гепатотоксичность, гипераммонемия, расстройство ЖКТ, синдром поликистозных яичников, пороки развития органов, тератогенные эффекты
Зонисамид	Блокирует Na ⁺ , Ca ²⁺ каналы, слабый ингибитор карбоновой ангидразы, ингибирует пресинаптическое высвобождение глутамата, потенцирует ГАМК	Неврологические (сонливость, головокружение, снижение памяти, возбуждение/раздражительность, спутанность сознания, депрессия); эффекты со стороны ЖКТ (снижение аппетита, потеря массы тела), снижение уровня бикарбонатов

Примечание. ПЭП = противоэпилептический препарат, АЛТ = аланинаминотрансфераза; AMPA = α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота; CRMP-2 = медиатор коллапсина-2; DRESS = лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами; ГАМК = γ-аминомасляная кислота NMDA = N-метил-D-аспартат; SV2A = блок синаптических пузырьков; SJS = синдром Стивенса-Джонсона; TEN = токсический эпидермальный некролиз.



моделях мышей с сахарным диабетом типа 2, являющегося фактором риска развития деменции альцгеймеровского типа [66].

В китайское исследование Tingting Yang et al. (2022) были включены 118 пациентов с фокальной эпилепсией и сопутствующими неврологическими расстройствами от средней до тяжелой степени. Помимо высокой эффективности, добавление ЗНС было ассоциировано с улучшением поведенческих и психиатрических коморбидных расстройств. Через 5 мес терапии сократилось количество пациентов с тревогой – с 38 до 23, с депрессией – с 34 до 13, когнитивными нарушениями – с 30 до 14 [40].

Снижение потоотделения (олигогидроз) – очень редкий негативный эффект (< 1/10 000), который может наблюдаться у детей и, вероятно, вызван свойствами ингибитора карбоновой ангидразы, входящего в состав ЗНС [67–68]. В ряде исследований показано, что появление симптоматического нефролитиаза наблюдалось у пациентов, уже имевших в анамнезе уролитиаз [5]. Рекомендуется повышение потребления жидкости для снижения риска образования камней, в том числе у пациентов с предрасположенностью к этому заболеванию [12].

Позитивные результаты ЗНС не оказывает отрицательного влияния на костную ткань у пациентов с эпилепсией. В частности, в одном из исследований показатели остеоденситометрии и биомаркеры, специфичные для костного метаболизма (костно-специфическая щелочная фосфатаза, паратиреоидный гормон, остеокальцин, инсулиноподобный фактор роста-1, С-пептид и уровень витамина D3), остаются прежними в динамике на фоне лечения на протяжении 10 мес [69].

Препарат эффективно сохраняет структуру и функцию сердца в экспериментальных моделях патологической гипертрофии сердца. Он увеличивает экспрессию ГМГ-КоА-редуктазы, тем самым предотвращая гипертрофию сердечной мышцы и улучшая сердечную функцию у крыс с сужением брюшной аорты [70]. При приеме ЗНС не было отмечено нарушений сердечной проводимости [71].

В целом, применение ЗНС безопасно и не сопровождается серьезными побочными эффектами, характерными для других АЭП, включая тремор, увеличение массы тела, тромбоцитопению, панкреатит и нарушения репродуктивной функции (ассоциированные с вальпроевой кислотой), или повышенную агрессивность (связанную с леветирацетамом и прампанелом) [6, 8, 72]. Побочные эффекты наиболее часто применяемых АЭП обобщены в табл. 2.

Формы выпуска и схемы приема

В Российской Федерации зонисамид зарегистрирован в капсулах 25, 50 и 100 мг [12]. Эффективной является суточная доза 300–500 мг. Для монотерапии начальная доза составляет 100 мг/сутки с увеличением на 100 мг с двухнедельным интервалом. Для дополнительной терапии: начальная доза 50 мг/сутки в два приема. На 2-й-3-й неделе можно увеличить дозу до

100 мг/сутки. Далее увеличение не более, чем на 100 мг каждые одну или две недели (для пациентов, принимающих индукторы ферментов печени или не принимающих соответственно). Максимальная рекомендованная доза 500 мг/сутки [12].

Детям 6 лет и старше начальная доза ЗНС в дополнительной терапии составляет 1 мг/кг в сутки (однократно) с увеличением дозы на 1 мг/кг с двухнедельным интервалом. При добавлении ЗНС к индукторам ферментов печени шаг титрации 1 мг/кг с недельным интервалом. Максимальная доза 8 мг/кг у детей с массой тела менее 55 кг [12].

Заключение

По результатам многолетних исследований, применение зонисамида высокоэффективно и безопасно как в монотерапии, так и в качестве дополнительного препарата. Длительный период полувыведения (T1/2 около 60 часов) позволяет применять зонисамид один раз в сутки, что потенциально может привести к улучшению приверженности лечению по сравнению с другими ПЭП, применяемыми 2–3 раза в сутки, что особенно важно у пациентов с низким комплаенсом.

Мультимодалный механизм действия зонисамида (блокада Na⁺, T-тип Ca²⁺ каналов, модуляция функции глутамата и ГАМК) дает значительные преимущества применения в монотерапии фокальной эпилепсии у взрослых, при недифференцированных типах приступов, у пациентов с риском аггравации, с коморбидными состояниями. Линейная зависимость концентрации препарата ЗНС в сыворотке крови от принимаемой дозы также означает, что эффективность препарата значительно повышается с увеличением дозы. Исследования показали, что ЗНС не оказывает клинически значимого влияния на метаболизм других часто используемых ПЭП, что указывает на возможность безопасного применения ЗНС в комбинациях с другими ПЭП. ЗНС – препарат широкого спектра действия. Несмотря на то что в России он одобрен для лечения фокальных приступов (с/без вторичной генерализации) у взрослых и детей, препарат также продемонстрировал свою эффективность при абсансах, эпилептических энцефалопатиях, а также, по данным некоторых исследований, при рефрактерном и суперрефрактерном эпилептическом статусе. Положительное влияние на ряд коморбидных заболеваний, таких как головные боли, мигрень, синдром обструктивного апноэ, тремор и ряд других, позволяет применять зонисамид как препарат выбора у пациентов с эпилепсией с вышеописанными симптомами.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Авакян Г.Н., Белоусова Е.Д., Бурд С.Г., Власов П.Н., Ермоленко Н.А., Киссин М.Я., Лебедева А.В., Липатова Л.В., Китева-Тренчевска Г. Проблемы эпилептологии. Ключевые приоритеты, задачи, вызовы и способы их решения. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2019; 11 (4): 396–406. [Avakyan GN, Belousova ED, Burd SG, Vlasov PN, Ermolenko NA, Kissin MYa, Lebedeva AV, Lipatova LV, Kiteva-Trenchevska G.]

- ka G. Current trends in epileptology: priorities, challenges, tasks and solutions. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2019; 11 (4): 395–406. (In Russ.]. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2019.11.4.395-406>
2. Бурд С.Г., Лебедева А.В., Рублева Ю.В., Миронов М.Б., Красильщикова Т.М. Существует ли универсальный препарат для лечения эпилепсии? *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2018; 10 (2): 95–104. [Burd SG, Lebedeva AV, Rubleva YuV., Mironov MB, Krasilshikova TM. Is there a universal drug for epilepsy? *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2018; 10 (2): 95–103. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2018.10.2.095-103>
 3. Воронкова К.В., Никитин А.Э., Рудакова И.Г., Власов П.Н., Бурд С.Г., Лебедева А.В., Авакян Г.Н. Современный выбор антиэпилептической терапии: этапы и рекомендации. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2018; 10 (2): 74–82. [Voronkova KV, Nikitin AE, Rudakova IG, Vlasov PN, Burd SG, Lebedeva AV, Avakyan GN. Today's choice of antiepileptic therapy: stages and recommendations. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2018; 10 (2): 74–81. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2018.10.2.074-081>
 4. Бурд С.Г., Бадалян О.Л., Чуканова А.С., Авакян Г.Г., Крикова Е.В. Современные принципы противосудорожной терапии взрослых. *Лечащий врач*. 2008; 8: 40–44. [Burd SG, Badalyan OL, Chukanova AS, Avakyan GG, Krikova EV. Modern principles of antiepileptic therapy of adults. *Lechashchii vrach*. 2008; 8: 40–44. (In Russ.)]
 5. Masuda Y, Ishizaki M, Shimizu M. Zonisamide: pharmacology and clinical efficacy in epilepsy. *CNS Drug Rev*. 1998; 4 (4): 341–360. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.1998.tb00075.x>
 6. Leppik IE. Issues in the treatment of epilepsy. *Epilepsia*. 2001; 42 (s4): 1–6. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2001.00001.x>
 7. Wilfong AA, Willmore LJ. Zonisamide – a review of experience and use in partial seizures. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2006; 2 (3): 269–280. <https://doi.org/10.2147/ndt.2006.2.3.269>
 8. Kanner AM, Ashman E, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new-onset epilepsy: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2018; 91 (2): 74–81. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000005755>
 9. Baulac M, Brodie MJ, Patten A, Segieth J, Giorgi L. Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlled-release carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2012; 11 (7): 579–588. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70105-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70105-9)
 10. Baulac M, Patten A, Giorgi L. Long-term safety and efficacy of zonisamide versus carbamazepine monotherapy for treatment of partial seizures in adults with newly diagnosed epilepsy: results of a phase III, randomized, double-blind study. *Epilepsia*. 2014; 55 (10): 1534–1543. <https://doi.org/10.1111/epi.12749>
 11. Belousov DYu, Afanasyeva EV, Efremova EA. Pharmacoeconomic analysis of adjuvant use of zonisamide therapy resistant partial epilepsy in adults. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2014; (2): 35–50. (In Russ.)
 12. Государственный реестр лекарственных средств – Инструкция к препарату Зонегран РУ ЛП 000739, изм. 02.12.2022. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e6a625c9-636e-415a-b981-1df2562b47c6
 13. Biton V. Clinical pharmacology and mechanism of action of zonisamide. *Clin Neuropharmacol*. 2007; 30 (4): 230–240. <https://doi.org/10.1097/wnf.0b013e3180413d7d>
 14. Tominaga M, Nagatomo I, Uchida M, Hashiguchi W, Akasaki Y, Takigawa M. Alterations of nitric oxide and monoamines in the brain of the EL mouse treated with phenobarbital and zonisamide. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2001; 55 (4): 311–318. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1819.2001.00869.x>
 15. Sills G, Brodie M. Pharmacokinetics and drug interactions with zonisamide. *Epilepsia*. 2007; 48 (3): 435–441. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.00983.x>
 16. Gidal BE, Resnick T, Smith MC, Wheless JW. Zonisamide: a comprehensive, updated review for the clinician. *Neurol Clin Pract*. 2024; 14 (1): e200210. <https://doi.org/10.1212/CPJ.000000000000200210>
 17. Stevens CE, Stafstrom CE. Pharmacotherapy for focal seizures in children and adolescents. *Drugs*. 2018; 78 (13): 1321–1337. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0959-6>
 18. Singhi S, Gupta A. A review of the selected and newer antiseizure medications used in childhood epilepsies. *Indian J Pediatr*. 2021; 88 (10): 993–999. <https://doi.org/10.1007/s12098-021-03857-8>
 19. Marvanova M. Pharmacokinetic characteristics of antiepileptic drugs (AEDs). *Ment Health Clin*. 2016; 6 (1): 8–20. <https://doi.org/10.9740/mhc.2015.01.008>
 20. Shah J, Shellenberger K, Canafax DM. Zonisamide. Chemistry, bio-transformation, and pharmacokinetics. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E, eds. *Antiepileptic drugs*, 5th edn. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2002; 873–9.
 21. Eisai Ltd. Zonagan Summary of Product Characteristics. 2012; <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/16240/SPC/Zonagan%20capsules> (Дата обращения 03.02.2023)
 22. Dixit D, Stewart D, Bridgeman MM, Parikh A. Zonisamide-induced acute kidney injury. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2015 Mar 21; 3: 23–5. <https://doi.org/10.1016/j.ebcr.2014.10.001>
 23. Государственный реестр лекарственных средств – Инструкция препарата ламотриджин РУ ЛП – N = (003533) – (ПГ-РУ) от 30.10.2023. https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3985eb85-1527-487a-8b9d-3c4d3c8cd81d
 24. Государственный реестр лекарственных средств – Инструкция препарата леветирацетам РУ ЛП – N = (004775) – (ПГ-РУ) от 04.03.2024. https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a58f78a7-8bed-4848-9724-406b48560b5f
 25. Baulac M. Introduction to zonisamide. *Epilepsy Res*. 2006; 68 (Suppl 2): S3–S9. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2005.11.004>
 26. Guerrini R, Rosati A, Segieth J, Pellacani S, Bradshaw K, Giorgi L. A randomized phase III trial of adjunctive zonisamide in pediatric patients with partial epilepsy. *Epilepsia*. 2013; 54 (8): 1473–1480. <https://doi.org/10.1111/epi.12233>
 27. Guerrini R, Rosati A, Bradshaw K, Giorgi L. Adjunctive zonisamide therapy in the long-term treatment of children with partial epilepsy: results of an open-label extension study of a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia*. 2014; 55 (4): 568–578. <https://doi.org/10.1111/epi.12548>
 28. 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. *Lancet*. 2021; 397 (10282): 1363–1374. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00247-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00247-6)
 29. Brodie MJ, Duncan R, Vespignani H, Solyom A, Bitensky V, Lucas C. Dosedependent safety and efficacy of zonisamide: a randomized, double-blind, placebocontrolled study in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia*. 2005; 46 (1): 31–41. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.14704.x>
 30. Wroe SJ, Yeates AB, Marshall A. Long-term safety and efficacy of zonisamide in patients with refractory partial-onset epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2008; 118 (2): 87–93. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2008.01055.x>
 31. Sackellares JC, Ramsay RE, Wilder BJ, Browne TR, Shellenberger MK. Randomized, controlled clinical trial of zonisamide as adjunctive treatment for refractory partial seizures. *Epilepsia*. 2004; 45 (6): 610–617. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.11403.x>
 32. Yamauchi T, Aikawa H. Efficacy of zonisamide: our experience. *Seizure*. 2004; 13: S41–S48. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2004.04.021>
 33. Wilfong AA. Zonisamide monotherapy for epilepsy in children and young adults. *Pediatr Neurol*. 2005; 32 (2): 77–80. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2004.08.006>
 34. Wilfong A, Schultz R. Zonisamide for absence seizures. *Epilepsy Res*. 2005; 64 (1–2): 31–34. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2005.02.006>
 35. Shinnar S, Pellock JM, Conry JA. Open-label, long-term safety study of zonisamide administered to children and adolescents with epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2009; 13 (1): 3–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2008.01.004>
 36. You SJ, Kang HC, Kim HD, Lee HS, Ko TS. Clinical efficacy of zonisamide in Lennox–Gastaut syndrome: Korean multicentric experience. *Brain Dev*. 2008; 30 (4): 287–290. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2007.09.004>
 37. Lee YJ, Kang HC, Seo JH, Lee JS, Kim HD. Efficacy and tolerability of adjunctive therapy with zonisamide in childhood intractable epilepsy. *Brain Dev*. 2010; 32 (3): 208–212. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2009.02.003>
 38. Kothare SV, Valencia I, Khurana DS, Hardison H, Melvin JJ, Legido A. Efficacy and tolerability of zonisamide in juvenile myoclonic epilepsy. *Epileptic Disord*. 2004; 6 (4): 267–270.
 39. Рудакова И.Г., Белова Ю.А., Котов А.С., Романова М.В. Ретроспективный анализ применения и удержания на монотерапии зонисамидом больных эпилепсией в условиях повседневной клини-



- ческой практики. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 119 (11, вып. 2): 80–87. [Rudakova IG, Belova IuA, Kotov AS, Romanova MV. A retrospective analysis of using zonisamide and retention in monotherapy among patients with epilepsy in routine clinical practice. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019; 119 (11–2): 80–87. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911911280>
40. Efficacy and safety of zonisamide as the first additional treatment in Chinese patients with focal or secondary bilateral tonic-clonic seizures: An observational, prospective study TingtingYang CuihuaYan Tao Han Yang Jin Jing Jiang Xue wuLiu, June 20, 2023 <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e17384>
 41. Hajo Hamer, Michel Baulac, Rob McMurray, Edgar Kockelmann – Retention, dosing, tolerability and patient reported seizure outcome of Zonisamide as only add-on treatment under real-life conditions in adult patients with partial onset seizures: Results of the observational study ZOOM. *Seizure*. 34 (2016) 66–73; <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.12.001>
 42. Рахманина О.А., Левитина Е.В., Храмова Е.Б., Кельн О.Л., Змановская В.А. Сравнительный анализ применения зонисаида и топирамата при эпилепсии у детей в реальной клинической практике: результаты ретроспективного исследования и клинические примеры. *Русский журнал детской неврологии*. 2019; 14 (4): 17–25. [Rakhmanina O.A., Levitina E.V., Khramova E.B., Keln O.L., Zmanovskaya V.A. Comparative analysis of zonisamide and topiramate use in treatment of pediatric epilepsy in real clinical practice: the results of a retrospective study and related clinical cases. *Russian Journal of Child Neurology*. 2019; 14 (4): 17–25. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2019-14-4-17-25>
 43. Naritoku D. Dose response efficacy of zonisamide monotherapy during 40 weeks treatment of partial seizures in patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia*. 2006; 47: 138–139.
 44. Suzuki Y. Zonisamide in West syndrome. *Brain Dev*. 2001 Nov; 23 (7): 658–61. [https://doi.org/10.1016/s0387-7604\(01\)00301-1](https://doi.org/10.1016/s0387-7604(01)00301-1).
 45. Hubert K, Knake S, Bauer S, Voss M, Rosenow F, Strzelczyk A. Treatment of status epilepticus with zonisamide: A multicenter cohort study of 34 patients and review of literature. *Epilepsy Behav*. 2020 Aug; 109: 107139. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107139>.
 46. Lu Y, Xiao Z, Yu W, et al. Efficacy and safety of adjunctive zonisamide in adult patients with refractory partial-onset epilepsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Drug Investig*. 2011; 31 (4): 221–229. <https://doi.org/10.2165/11539750-000000000-00000>
 47. Alison J Doherty. The prevalence of comorbidities in epilepsy: a systematic review. *British Journal of Neuroscience Nursing April/May*. 2022; 18 (2).
 48. Chi-Ren Huang /Zonisamide Therapy Reduces Metabolic Consequences and Diminishes Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Epilepsy. *J. Clin. Med*. 2021, 10, 3380. <https://doi.org/10.3390/jcm10153380>
 49. Алексеева О.В., Шнайдер Н.А. Коморбидность синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна с ночными эпилептическими приступами. *Доктор.Ру*. 2019. № 1 (156). С. 21–24. [Alekseeva O.V., Shnyder N.A. Comorbidity of Obstructive Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome and Symptomatic Epilepsy. *Doctor.Ru*. 2019; 1 (156): 21–24. (In Russ.)] <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-156-1-21-24>.
 50. Yamamoto Y. Prevalence and risk factors for hyponatremia in adult epilepsy patients: Large-scale cross-sectional cohort study – Seizure: *European Journal of Epilepsy* 2019; 73: 26–30.
 51. Koo DL, Nam H. Effects of zonisamide monotherapy on bone health in drug-naive epileptic patients. *Epilepsia*. 2020; 10. <https://doi.org/10.1111/epi.16678>
 52. Kong L, Xi J, Jiang Z, Yu X, Liu H, Wang Z. Zonisamide's Efficacy and Safety on Parkinson's Disease and Dementia with Lewy Bodies: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Biomed Res Int*. 2022; 12: 4817488. <https://doi.org/10.1155/2022/4817488>
 53. Odawara T, Hasegawa K, Kajiwara R, et al. Long-term efficacy and safety of zonisamide for treatment of parkinsonism in patients with dementia with lewy bodies: an open-label extension of a phase three randomized controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2022; 30 (3): 314–328. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2021.07.00>
 54. Tousi B, Leverenz JB. The Application of Zonisamide to Patients Suffering from Dementia with Lewy Bodies. *Emerging Clinical Data. Drug Devel Ther*. 2021; May 3; 15: 1811–1817. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S240865>
 55. Matsuura R, Hamano SI, Hiwatari E, Ikemoto S, Hirata Y, Koichihara R, Kikuchi K. Zonisamide Therapy for Patients With Paroxysmal Kinesigenic Dyskinesia. *Pediatr Neurol*. 2020 Oct; 111: 23–26. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2020.06.017>
 56. Limmer AL, Holland LC, Loftus BD. Zonisamide for Cluster Headache Prophylaxis: A Case Series. *Headache*. 2019. Jun; 59 (6): 924–929. <https://doi.org/10.1111/head.13546>
 57. Kochak GM, Page JG, Buchanan RA, Peters R, Padgett CS. Steady-state pharmacokinetics of zonisamide, an antiepileptic agent for treatment of refractory complex partial seizures. *J Clin Pharmacol*. 1998; 38 (2): 166–171. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1998.tb04406.x>
 58. Азимова Ю.Э., Табеева Г.Р. Мигрень и эпилепсия. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2009; 1.
 59. Buoli M, Grassi S, Ciappolino V, Serati M, Altamura AC. The Use of Zonisamide for the Treatment of Psychiatric Disorders: A Systematic Review. *Clin Neuropharmacol*. 2017. Mar/Apr; 40 (2): 85–92. <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000208>
 60. Arias AJ, Feinn R, Oncken C, Covault J, Kranzler HR. Placebo-controlled trial of zonisamide for the treatment of alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol*. 2010; 30 (3): 318–322. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181db38bb>
 61. Zonegran (zonisamide) Package Insert. 2009. Accessed July 18, 2022. accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020789s022s0251bl.pdf.
 62. Reimers A, Helde G, Becser Andersen N, et al. Zonisamide serum concentrations during pregnancy. *Epilepsy Res*. 2018; 144: 25–29. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2018.05.002>
 63. Hernandez-Diaz S, Smith CR, Shen A, et al. Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy. *Neurology*. 2012; 78 (21): 1692–1699. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182574f39>
 64. Park SP, Hwang YH, Lee HW, Suh CK, Kwon SH, Lee BI. Long-term cognitive and mood effects of zonisamide monotherapy in epilepsy patients. *Epilepsy Behav*. 2008; 12 (1): 102–108. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2007.08.002>
 65. Besag FMC, Vasey MJ. Neurocognitive effects of antiseizure medications in children and adolescents with epilepsy. *Pediatr Drugs*. 2021; 23 (3): 253–286. <https://doi.org/10.1007/s40272-021-00448-0>
 66. He Y-X, Shen Q-Y, Tian J-H, Wu Q, Xue Q, Zhang G-P, Wei W and Liu Y-H. Zonisamide Ameliorates Cognitive Impairment by Inhibiting ER Stress in a Mouse Model of Type 2 Diabetes Mellitus. *Front. Aging Neurosci*. 2020; 12: 192. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00192>
 67. Knudsen JF, Thambi LR, Kapcala LP, Racoosin JA. Oligohydrosis and fever in pediatric patients treated with zonisamide. *Pediatr Neurol*. 2003; 28 (3): 184–189. [https://doi.org/10.1016/S0887-8994\(02\)00511-8](https://doi.org/10.1016/S0887-8994(02)00511-8)
 68. Kadian R, Kumar A. Zonisamide. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2022.
 69. Koo DL, Nam H. Effects of zonisamide monotherapy on bone health in drug-naive epileptic patients. *Epilepsia*. 2020; 61: 2142–2149. <https://doi.org/10.1111/epi.16678>
 70. Wu Q, Tian JH, He YX, Huang YY, Huang YQ, Zhang GP, Luo JD, Xue Q, Yu XY, Liu YH. Zonisamide alleviates cardiac hypertrophy in rats by increasing Hrd1 expression and inhibiting endoplasmic reticulum stress. *Acta Pharmacol Sin*. 2021 Oct; 42 (10): 1587–1597. <https://doi.org/10.1038/s41401-020-00585-1>.
 71. Бадалян О.Л., Трепилец В.М., Трепилец С.В. Клинический опыт применения зонисаида при структурной фокальной эпилепсии у детей с детским церебральным параличом. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2018; 10: Вып. 2: 90–97. [Badalyan OL, Trepilets VM, Trepilets SV. Clinical experience with the use of zonisamide for structural focal epilepsy in children with cerebral palsy. *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018; 10: Vol. 2: 90–97 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro201811810290>
 72. Kawai M, Goji H, Kanemoto K. Differences in aggression as psychiatric side effect of levetiracetam and perampanel in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2022; 126: 108493. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108493>
 73. Akyüz E, Köklü B, Ozenen C, Arulsamy A, Shaikh MF. Elucidating the Potential Side Effects of Current Anti-Seizure Drugs for Epilepsy. *Curr Neuropharmacol*. 2021; 19 (11): 1865–1883. <https://doi.org/10.2174/1570159X19666210826125341>

Поступила: 15.04.2024

Принята к опубликованию: 30.04.2024

Received: 15.04.2024

Accepted for publication: 30.04.2024

Сведения об авторах

Лебедева Анна Валерьяновна – д. м. н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, заведующая ОМО по неврологии, ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», Москва. <https://orcid.org/0000-0001-8712-4775>

Ковалева Ирина Ивановна – младший научный сотрудник отдела эпилепсии и пароксизмальных заболеваний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-8496-7475>

Рублева Юлия Владимировна – к. м. н., старший научный сотрудник отдела эпилепсии и пароксизмальных заболеваний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-3746-1797>

Пантина Нина Владимировна – младший научный сотрудник отдела эпилепсии и пароксизмальных заболеваний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва. <https://orcid.org/0000-0003-2730-7662>

Юрченко Анна Владимировна – врач-невролог ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва. <https://orcid.org/0000-0001-5393-899X>

Бурд Сергей Георгиевич – д. м. н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель отдела эпилепсии и пароксизмальных заболеваний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва. <https://orcid.org/0000-0003-0804-7076>

About the authors

Lebedeva Anna V. – MD, PhD, Professor, Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-8712-4775>

Kovaleva Irina I. – junior researcher of the Department of Paroxysmal Diseases of the Federal Centre of Brain Research and Neurotechnologies of Federal Medical-Biological Agency, Moscow (1–10 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia). <https://orcid.org/0000-0002-8496-7475>

Rubleva Yulia V. – PhD, senior researcher of the Department of Paroxysmal Diseases, Head of the Department of Neurology of the Federal Centre of Brain Research and Neurotechnologies of Federal Medical-Biological Agency, Moscow (1–10 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia). <https://orcid.org/0000-0002-3746-1797>.

Pantina Nina V. – junior researcher of the Department of Paroxysmal Diseases of the Federal Centre of Brain Research and Neurotechnologies of Federal Medical-Biological Agency, Moscow (1–10 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia). <https://orcid.org/0000-0003-2730-7662>.

Yurchenko Anna V. – neurologist of the Department of Paroxysmal Diseases of the Federal Centre of Brain Research and Neurotechnologies of Federal Medical Biological Agency, Moscow (1–10 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia). <https://orcid.org/0000-0001-5393-899X>.

Burd Sergey G. – MD, PhD, Professor, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University (1 Ostrovityanova Str., Moscow, Russia), Head of the Department of Paroxysmal Diseases of the Federal Centre of Brain Research and Neurotechnologies of Federal Medical-Biological Agency, Moscow (1–10 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia). <https://orcid.org/0000-0003-0804-7076>.



Тезисы докладов Всероссийской научно-практической конференции «Эпилепсия и пароксизмальные состояния как междисциплинарная проблема»,

Москва, 13 февраля 2024 г.

Постиктальные состояния. Что мы о них знаем?

М.В. БАРХАТОВ, Н.А. КОНЬКОВ

ФГБУ Федеральный Сибирский научно-клинический центр
Федерального медико-биологического агентства России, г. Красноярск,
Россия

Очень часто люди с эпилепсией страдают от после-приступных состояний больше, чем от самих приступов. В одном из исследований была показана распространенность постиктальных головных болей по типу головной боли напряжения, по типу мигрени и психозов в 33%, 16% и 4% случаев соответственно.

Pottkämper, Hofmeijer, van Waarde, van Putten (2020) предлагают определение постиктального состояния как «временное состояние головного мозга после припадков (а) проявляющееся неврологическим дефицитом и/или психиатрическими симптомами, (б) часто сопровождающееся замедлением или подавлением ЭЭГ, (в) длящееся от нескольких минут до дней». Предложена классификация постиктальных состояний в зависимости от их продолжительности (Т1 – короткая продолжительность (от секунд до минут); Т2 – часы; и Т3 – продолжительность дни или недели). В период Т1 чаще развиваются нарушения восприятия и депрессия на ЭЭГ; в периоде Т2 может быть парез Тодда, спутанность сознания и нарушения памяти; для Т3 характерны психические симптомы.

Изменение сознания может варьировать от отсутствия реакции на раздражители до постиктальной комы, что чаще бывает после генерализованных тонико-клонических приступов и продолжается Т1. Среди изменения когнитивных функций, которые больше всего страдают в течение часов после приступов – это внимание и кратковременная память. Существует прямая зависимость от частоты приступов и тяжестью постиктальных когнитивных нарушений. Кашель и рвота

как проявление вегетативной дисрегуляции, продолжительностью секунды–минуты могут возникнуть после приступов из височной доли, предположительно отражая иктальную вегетативную дисфункцию, а постиктальная гиперсаливация, сердечно-сосудистая дисфункция может продолжаться несколько недель после приступа. Постиктальная головная боль умеренной/выраженной интенсивности возникает примерно у 66% пациентов с генерализованными тонико-клоническими, или билатеральными тонико-клоническими приступами. Пожалуй, самыми длительными постприступными нарушениями на данный момент времени являются депрессия и тревожные симптомы, которые могут продолжаться в течение недель после приступа. Также часто встречаются после приступов различные нарушения сна, постиктальный парез, нарушения зрения речи и слуха. Психиатрические синдромы и синдром внезапной смерти заслуживают отдельного обсуждения.

На постприступной ЭЭГ в течение суток после приступов может регистрироваться угнетение и замедление основного ритма.

Механизмы постиктальных нарушений крайне сложны и до конца не понятны. Истощение нейротрансмиттеров, изменение ионного гомеостаза, повышение активности опиоидных рецепторов, повышение уровня оксида азота и аденозина, нейро-васкулярный конфликт и изменение перфузии на данный момент времени рассматриваются как ведущие механизмы развития нарушений после приступов.

Лечение постиктальных состояний на сегодняшний день неудовлетворительное и в основном направлено на подавление симптомов.

Литература/References

1. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. Второе издание. – М.: Издательский дом БИНОМ, 2019., стр. 550–580.

- Bateman LM, Mendiratta A, Liou J-Y, Smith EJ, Bazil CW, Choi H, et al. Postictal clinical and electroencephalographic activity following intracranially recorded bilateral tonic-clonic seizures. *Epilepsia*. 2019; 60: 74–84.
- Doudoux H, Fournier M, Vercueil L. Postictal syndrome: The forgotten continent. An overview of the clinical, biochemical and imaging features. *Rev Neurol (Paris)*. 2020; 176 (1–2): 62–74.
- Jung S, Mattle HP. Is it a vascular event and where is the lesion? warlow's stroke: practical management. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2019; 4202368.
- Kovács R, Gerevich Z, Friedman A, Otáhal J, Prager O, Gabriel S, et al. Bioenergetic mechanisms of seizure control. *Front Cell Neurosci*. 2018; 12: 335.
- Li E, d'Estre CD, Lee T-Y, Menon B, Federico P. Quantitatively detecting postictal hypoperfusion in patients with focal epilepsy using CT perfusion: Determining cross-modality comparisons and electrode artifacts. *J Neurosci Methods*. 2019; 314: 13–20.
- Pottkämper JCM, Hofmeijer J, van Waarde JA, van Putten MJAM. The postictal state—What do we know? *Epilepsia*. 2020;61:1045–1061.
- Prager O, Kaminsky L, Hasam-Henderson LA, Schoknecht K, Wuntke V, Papageorgiou I, et al. Seizure-induced microvascular injury is associated with impaired neurovascular coupling and blood-brain barrier dysfunction. *Epilepsia*. 2019; 60: 322–36.
- Rheims S, Alvarez BM, Alexandre V, Curot J, Maillard L, Bartolomei F, et al. Hypoxemia following generalized convulsive seizures: risk factors and effect of oxygen therapy. *Neurology*. 2019; 92: e183–93.
- Subota A, Khan S, Josephson CB, Manji S, Lukmanji S, Roach P, et al. Signs and symptoms of the postictal period in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav*. 2019; 94: 243–51.
- Vilella L, Lacuey N, Hampson JP, Rani MRS, Loparo K, Sainju RK, et al. Incidence recurrence, and risk factors for peri-ictal central apnea and sudden unexpected death in epilepsy. *Front Neurol*. 2019; 10: 166.

Эпилепсия и расстройства настроения: нейробиологические взаимосвязи

О.В. ВОРОБЬЕВА

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

Цель. Повышение уровня информированности, улучшение профессиональных знаний в области общих патогенетических механизмов, обуславливающих двунаправленную взаимосвязь эпилепсии и нарушений настроения, на основании систематического обзора.

Материал и методы. Поиск информации проводился в 3 базах данных (PubMed, WebOfScience и Scopus) по терминам «интериктальное дисфорическое расстройство», «расстройство настроения» и «стресс и эпилепсия» в диапазоне с 1998 года по 2023 год.

Результаты. Долгое время расстройства настроения считались реакцией на социальные стигмы эпилепсии. Однако данные, полученные за последние два десятилетия, продемонстрировали биохимические, нейропатоморфологические и нейрофизиологические

изменения, опосредующие развитие расстройств настроения. Хронический стресс – ключевой механизм, связывающий эпилепсию и психические расстройства, такие как депрессия и тревога, поскольку он является основным независимым фактором риска для каждого состояния (Wulsin et al., 2016). Провоцирование острым и/или хроническим стрессом эпилептических височных припадков отражает уязвимость лимбической системы, в частности гиппокампа и миндалин, к эпилептогенезу. Спонтанные эпилептические припадки изменяют чувствительность ключевых структур контура «страха», что может способствовать возникновению психических симптомов, таких как тревога или депрессия (Hovatta et al., 2010). И наоборот, тревога может привести к молекулярным изменениям, изменяющим возбудимость нейронов, что, в свою очередь, может снизить судорожный порог (Borowicz-Reutt and Czuczwar, 2020).

Выводы. Рассмотренные двунаправленные связи между эпилепсией и расстройствами настроения, по видимому, имеют важные клинические последствия, включая вероятность развития фармакорезистентной эпилепсии.

К вопросу о представлении интериктальной записи в результатах видео-ЭЭГ мониторинга

С.А. ГУЛЯЕВ, А.А. ГАРМАШ

Инженерно-физический институт биомедицины НИЯУ МИФИ, Москва, Россия

Цель исследования. Поиск нового формата представления результатов длительных ЭЭГ-исследований, минимизирующий временные затраты специалиста на первичном приеме пациента.

Актуальность. Технология визуально-феноменологического ЭЭГ анализа создает значимые трудности при интерпретации длительных исследований, основной из которых является то, что в условиях ограниченного

времени приема, лечащий врач не имеет возможности самостоятельно оценить первичные данные, что может приводить к возникновению диагностической ошибки из-за т.н. «человеческого фактора». Это вынуждает искать возможности изменения системы представления результатов длительных ЭЭГ исследований без потери информативности исследования в целом.

Нулевая гипотеза эксперимента. Поскольку основной объем ЭЭГ-исследования представлен фоновой записью, то нулевая гипотеза была сформулирована из положения, что сохранение данных интериктальной ЭЭГ будет целесообразно только в случае наличия статистически значимых отклонений ее показателей от величин, наблюдаемых при анализе биоэлектрической активности людей, не имеющих неврологических заболеваний.



Материал и методы. В исследовании приняли участие: контрольная группа – 20 пациентов от 12 до 67 лет (средний возраст – 25 лет), с установленным диагнозом «Эпилепсия» и выявлением спайк-волновой активности на ЭЭГ. Группу сравнения составили 20 пациентов от 5 до 66 лет (средний возраст – 28 лет), не имевшие установленного диагноза эпилепсия и не имевшие выявляемой спайк-волновой активности в записи.

Критериями исключения были наличие установленного диагноза «Эпилепсия» в анамнезе, при отсутствии характерного иктального паттерна, а также наличие специфических иктальных изменений в ЭЭГ записи без ранее установленного диагноза «Эпилепсия». В качестве нативных данных выбирались эпохи ЭЭГ данных, продолжительностью до 5 минут, во время пребывания пациента в состоянии пассивного расслабленного бодрствования без внешней стимуляции.

Сравнение результатов эпох фоновой записи электроэнцефалограмм выполнялось в состоянии пассивного расслабленного бодрствования в режиме реального времени, методом кластерного анализа К-средних рассчитывались отдельные стабильные ЭЭГ-микросостояния (посредством пакета программ sLORETA Швейцария).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием кластерного анализа данных ANOVA и расчета корреляции для двух независимых групп данных с помощью программного пакета SPSS Statistics 23.0 (IBM, США). Учитывая обратную формулировку нулевой гипотезы, статистически значимым в нашем исследовании было значение $p > 0,05$.

Результаты. Сравнительные характеристики последовательности ЭЭГ-микросостояний у представителей контрольной группы и группы сравнения показали,

что результаты характеризующие ритмическую активность полей Бродмана, отвечающих за восприятие [1, 2] и когнитивную обработку данных [3, 4] имеют высокую степень корреляции ($KK = 0,8$), при статистической достоверности (p ANOVA = 0,67). Значимые изменения характеристик ритмической активности наблюдались только в проекции полей 22 и 30, связанных с центрами звукового анализатора и ретроспленальной коры головного мозга (ANOVA test $p < 0,05$). Таким образом, общая характеристика фоновой записи у больных эпилепсией не имела значимых информационных отличий от аналогичных показателей здоровых людей.

Обсуждение и выводы. Данные результаты позволяют изменить представление результатов длительных ЭЭГ исследований с исключением результатов фоновой записи и сохранением только иктальных изменений, что позволит создавать более наглядное заключение, не требующее значимых временных затрат на его анализ со стороны лечащего врача.

Литература/References

1. Гуляев С.А., Ханухова Л.М., Гармаш А.А. Особенности анализа ЭЭГ-микросостояний при постинсультной афазии. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2023; 3 (25): 12–19. <https://doi.org/10.47183/mes.2023.025>
2. Gulyaev SA, Lelyuk VG. Neurophysiological isolation of individual rhythmic brain activity arising from auditory-speech load. *Brain network and modulation*. 2023; 2 (2): 47–52. <https://doi.org/10.4103/2773-2398.379340>
3. Гуляев С.А., Ханухова Л. М., Гармаш А.А. Особенности биоэлектрической активности ретроспленальной коры головного мозга. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2023; 3 (25): 36–43. <https://doi.org/10.47183/mes.2023.028>
4. Гуляев С.А., Ханухова Л.М., Гармаш А.А. Нейрофизиологический метод исследования изменения активности сети пассивной работы головного мозга. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2023. 25 (2): 64–71. <https://doi.org/10.47183/mes.2023.009>

Хирургическое лечение пациентов с фармакорезистентной эпилепсией и перивентрикулярными гетеротопиями

В.М. ДЖАФАРОВ, О.О. КОРДОНСКАЯ, Ю.В. РУБЛЕВА, И.В. КОВАЛЕВА, Т.А. БОКИТЬКО, В.В. ВОЛОКИТИН, С.Г. ДУЮНОВА, А.В., Ю.А. ВОРОНКОВА, М.Б. ДОЛГУШИН, Е.А. БАРАНОВА, А.В. ЛЕБЕДЕВА, С.Г. БУРД, И.В. СЕНЬКО

ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва, Россия

Актуальность. Подходы и результаты хирургического лечения пациентов с фармакорезистентной эпилепсией и перивентрикулярными гетеротопиями неоднозначны.

Цель. Демонстрировать тактику и результаты хирургического лечения пациентов с перивентрикулярными гетеротопиями и с фармакорезистентной эпилепсией в Федеральном центре мозга и нейротехнологий ФМБА России.

Материалы и методы. Выполнен анализ хирургического лечения 3 пациентов. В одном случае при проведении видео-ЭЭГ мониторинга фокальное начало приступов не выявлено, в связи с чем имплантирован стимулятор блуждающего нерва с некоторым уменьшением частоты приступов. Во втором случае методами неинвазивной диагностики эпилептогенная зона выявлена в правой височной доле, после резекции которой достигнут контроль над приступами. В третьем случае был выполнен инвазивный видео-ЭЭГ мониторинг, на котором выявлена зона начала приступов в левой височной доле. Проведена радиочастотная деструкция узлов гетеротопии, которая уменьшила частоту приступов.

Выводы. Представлены клинические случаи с варибельными подходами и результатами лечения. Тщательное предоперационное обследование, проведение всего комплекса предхирургической диагностики и инвазивного видео-ЭЭГ мониторинга могут способствовать выбору оптимальной тактики хирургического лечения.

Эмоционально-волевые и поведенческие нарушения у пациентов с эпилепсией: клиничко-генетические особенности

Д.В. ДМИТРЕНКО, А.А. УСОЛЬЦЕВА, К.Д. ЛЫСОВА

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск, Россия

Исследования последних лет показывают, что к возникновению эмоционально-волевых нежелательных реакций (НР) могут предрасполагать личностные и генетические особенности пациента.

Цель исследования. Установление клиничко-генетических факторов риска развития эмоционально-волевых НР у пациентов, принимающих новые противоэпилептические препараты (ПЭП), на примере левитирацетама (ЛЕВ).

Материалы и методы. Однонуклеотидные варианты (ОНВ) были выбраны в соответствии с их значимостью для развития импульсивности и агрессии. На первом этапе исследования проведено изучение дозозависимого эффекта развития поведенческих НР у 208 пациентов с эпилепсией, принимающих ЛЕВ, которые были разделены на четыре группы в зависимости от возраста и наличия НР, которые определялись по средствам специальных опросников: аналоговой шкалы физического самочувствия, активности и настроения, шкалы импульсивности Барратта (Barratt Impulsiveness

Scale, BIS-11), шкалы дневной сонливости Эпворта. На втором этапе выполнено молекулярно-генетическое исследование носительства ОНВ rs1800497 гена DRD2 (DRD2/ANKK1 Taq1A), rs4680 гена COMT, rs1611115 гена DBH.

Результаты и обсуждение. Статистически значимых различий в суточной дозе ЛЕВ в группах с НР и без НР у пациентов детского возраста и у взрослых больных не было выявлено. Показана статистически значимая ассоциация носительства гетерозиготного генотипа СТ ОНВ rs1611115 с частотой развития поведенческих НР ($p = 0,042$; отношение шансов, ОШ 3,38; 95% доверительный интервал, ДИ 1,25–9,14). Зарегистрированы более высокие показатели импульсивности у носителей генотипов СТ + ТТ ОНВ rs1800497 ($p < 0,05$) и rs1611115 ($p < 0,01$) по сравнению с носителями генотипа СС. В отношении ОНВ rs4680 гена COMT статистически значимых межгрупповых различий не получено.

Заключение. Дозозависимый эффект развития поведенческих НР у пациентов детского возраста и взрослых больных, принимающих ЛЕВ, отсутствует. Повышенная импульсивность у пациентов с эпилепсией, принимающих ЛЕВ, ассоциирована с носительством ОНВ rs1800497 и rs1611115. Поведенческие НР связаны с ОНВ rs1611115 гена DBH, который может быть рассмотрен в качестве одного из потенциальных генетических предикторов развития поведенческих НР и импульсивности при приеме ЛЕВ.

Возможности ПЭТ-МРТ при фармакорезистентной эпилепсии

А.В. ДУЮНОВА, М.А. КАРАЛКИНА, М.Б. ДОЛГУШИН

ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва, Россия

Цель. Оценка возможности топической диагностики эпилептогенного очага в рамках протокола предоперационной подготовки пациентов с фармакорезистентной эпилепсией.

Материалы и методы. Обследовано 20 пациентов, у которых на основании клинических, анамнестических и инструментальных данных была диагностирована фармакорезистентная эпилепсия. Всем пациентам было проведено ПЭТ/МРТ сканирование на аппарате SIGNA PET/MR (GE Healthcare, США) с радиофармацевтическим лекарственным препаратом 18F-фтордезоксиглюкоза. Offline реконструкция изображений получена с помощью программной обработки GE на рабочей станции AW 4.6.

Результаты. У 6 пациентов уточнить зону локализации эпилептогенного очага по ЭЭГ не представлялось возможным. С помощью ПЭТ/МРТ были определены места постановки электродов для инвазивной ЭЭГ. После интерпретации результатов инвазивной ЭЭГ зона эпилептогенной активности была определена в 100%

случаев, что позволило провести оперативное вмешательство.

У 14 пациентов на скальповой ЭЭГ регистрировалось несколько зон эпилептогенной активности. У таких пациентов ПЭТ/МРТ помогала определить наиболее вероятную зону, провоцирующую эпилептические приступы в виде участков с наиболее выраженным снижением фиксации РФЛП с изменениями на МРТ или без них.

В частности, ПЭТ/МРТ проводилась пациентам, имеющим одно или несколько структурных изменений на МРТ. У 5 пациентов кортикальное вещество, прилежащее к области структурных изменений, демонстрировало нормальное распределение радиотрейсера. У 2 пациентов было обнаружено снижение накопления РФЛП в кортикальном веществе, прилежащем к области структурных изменений. Важное значение ПЭТ/МРТ в таких случаях также заключалось в исключении наличия иных областей аномального распределения РФЛП в коре головного мозга. У большинства пациентов были обнаружены области значимого снижения накопления радиотрейсера вне области структурных изменений. У 1 пациента значимых отклонений в распределении РФЛП, помимо снижения накопления РФЛП области структурных изменений, не отмечалось.

В 1 случае после более детального ретроспективного анализа структуры вещества головного мозга по данным МРТ в зоне снижения накопления РФЛП были



обнаружены ранее не отмеченные изменения структуры кортикального вещества.

Выводы. ПЭТ/МРТ с ^{18}F -ФДГ позволила получить дополнительную информацию о локализации эпилептогенного очага и достичь максимальной согласованности

результатов диагностических исследований различных модальностей. Это позволило провести наиболее точную топическую диагностику, что позволило провести хирургическое вмешательство 5 пациентам и достигнуть клинического улучшения у всех прооперированных.

Динамические изменения биоэлектрической активности головного мозга и нейрокогнитивного статуса у пациентов с нарушением слуха и после кохлеарной имплантации или установки слухового аппарата

С.Г. БУРД^{1,2}, Ю.В. РУБЛЕВА¹, А.П. ЕФИМЕНКО¹,
Н.В. ПАНТИНА¹, И.И. КОВАЛЕВА¹, А.В. ЮРЧЕНКО¹,
М.А. БОГОМАЗОВА¹, А.Е. КАРЧЕВСКАЯ¹

¹ ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Цель. Изучение биоэлектрической активности (БЭА) головного мозга и нейрокогнитивного статуса пациентов с нарушением слуха до и после проведения одного из методов слуховой коррекции (СК) – установки слухового аппарата (СА) или имплантации кохлеарного имплантата (КИ).

Материалы и методы. Для оценки БЭА головного мозга использовался метод продолженного видео-ЭЭГ-мониторинга (ВЭМ). При выполнении ВЭМ применяли встроенные аудиостимуляторы, позволяющие проводить пробу с фоностимуляцией для исключения патологической активности, провоцируемой слуховыми стимулами. С целью оценки когнитивных функций и эмоционального фона у лиц старше 18 лет использовались: шкала Бека, шкалы HADS, шкала MoCA и тест «10 слов», тест рисования часов.

В исследовании приняли участие 121 человек, в возрасте от 3 лет, с документально подтвержденным диагнозом тугоухости I–V степени. По результатам комплексного дообследования было отобрано 57 человек, разделенных на 2 подгруппы по определенному ранее ЛОР-специалистами методу слуховой коррекции – слухопротезирование 39 человек, кохлеарная имплантация 18 человек. Также проводилось разделение по сопутствующей неврологической патологии: структурная фокальная эпилепсия, фокальная эпилепсия неуточненной этиологии, идиопатическая генерализованная эпилепсия, пароксизмальные состояния неэпилептического генеза, цефалгический синдром, хроническая ишемия головного мозга, иные структурные аномалии головного мозга.

Проводилась оценка БЭА и нейрокогнитивного статуса до установки СА/КИ, после первичной настройки (через 6–8 недель), а также в динамике через 3–6 месяцев.

Результаты: при сравнении с результатами, выявленными до проведения слухокоррекции и через

6–8 недель после СА/КИ и первичной настройки, отчетливой динамики патологических изменений БЭА выявлено не было. Изменения на ЭЭГ в динамике, вероятнее всего, были обусловлены течением сопутствующего неврологического заболевания. Отчетливой разницы изменений между биоэлектрической активностью головного мозга пациентов после повторных настроек (через 3–6 мес.) после установки и первичной настройки кохлеарного имплантата и слухового аппарата по данным видео-ЭЭГ не отмечено. Все пациенты с зарегистрированными изменениями на видео-ЭЭГ мониторинге наблюдаются с диагнозом эпилепсия либо структурными поражениями головного мозга и не обусловлены патологией слухового анализатора, что подтверждает отсутствие патологических изменений на видео-ЭЭГ мониторинге у подавляющего большинства пациентов без эпилепсии, имеющих сопоставимые степени слуховых нарушений.

Результаты когнитивного тестирования после проведенной слухокоррекции слуховым аппаратом/кохлеарным имплантом и повторной их настройки у ряда пациентов демонстрируют положительную динамику в виде нарастания суммы баллов по шкале MoCA, улучшение результата теста рисования часов, регрессирование выявляемых ранее нарушений слухоречевой памяти согласно тесту «10 слов».

По данным оценки психоэмоционального состояния пациентов после слухокоррекции у большинства пациентов аффективные нарушения (депрессия/тревога) не выявлены. Однако, у ряда пациентов до СК выявлено наличие тревожно-депрессивных состояний, что коррелирует с наличием выраженных нарушений слуха до слухокоррекции (3–5 степень снижения слуха). Через 3–6 месяцев после повторной настройки слухового аппарата/кохлеарного имплантата у всех пациентов отмечена положительная динамика в виде снижения степени выраженности депрессии или регресса симптоматики при тестировании по шкале Бека. При тестировании уровня депрессии/тревоги по шкале HADS также зарегистрированы аналогичные динамические изменения.

Достоверной разницы в нейрокогнитивном и психоэмоциональном статусе между подгруппами пациентов с установленным слуховым аппаратом и кохлеарным имплантом не зарегистрировано.

Выводы. Взаимосвязь зарегистрированных патологических изменений на видео-ЭЭГ мониторинге и проведенной слухокоррекции в настоящее время не выявлена. Зарегистрирована положительная динамика в нейрокогнитивном и психоэмоциональном статусе, коррелируемая со степенью нарушения слуха.

Эпилепсия, противоэпилептическая терапия и остеопороз: какая связь?

И.А. ЖИДКОВА, П.М. МАГОМЕДОВА, Е.В. БИРЮКОВА

ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России

Эпилепсия – одно из наиболее распространенных неврологических заболеваний, встречающееся у людей в любом возрастном диапазоне, но чаще дебютирует в детском и подростковом периодах жизни. Детство и пубертат – это критические периоды, когда происходит быстрое накопление, минерализация костной ткани; формирование большей части генетически детерминированной пиковой костной массы идет именно в эти возрастные этапы жизни человека. Любое неблагоприятное воздействие в течение этого периода может привести к снижению пиковой массы кости и последующему увеличению риска остеопоротических переломов в более позднем возрасте. Было показано, что эпилепсия и ее лечение противоэпилептическими препаратами (ПЭП) может неблагоприятно воздействовать на костную систему в детском возрасте и пубертате [1, 2].

Остеопороз (ОП) – это метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани и, как следствие, переломами при минимальной травме. Указанные изменения приводят к хрупкости костной ткани, что сопровождается высоким риском развития переломов при минимальных травмах (низкоэнергетические переломы). ОП может развиваться не только вследствие различных заболеваний или состояний, но и длительного приема лекарственных средств (вторичный ОП), в том числе, и ПЭП. Развитию ОП предшествует остеопения – патологическое состояние, характеризующееся снижением массы и минеральной плотности костной ткани (МПКТ), без микроархитектонических повреждений [3].

Основная цель лечения эпилепсии – предотвращение развития эпилептических приступов, что достигается назначением ПЭП с обеспечением их постоянной адекватной концентрации в крови. Однако многолетняя, а иногда и пожизненная фармакотерапия ПЭП сопряжена с развитием побочных эффектов, как краткосрочных, так и долгосрочных. В настоящее время в мире накоплен научный материал, позволяющий поднять серьезную проблему влияния противоэпилептической терапии на МПКТ [4].

В ряде исследований было показано, что длительная терапия ПЭП (особенно ферментиндуцирующими) оказывает неблагоприятное воздействие на костную ткань – нарушает МПКТ, приводит к остеопении и ОП и, как следствие, увеличивает риск возникновения низкоэнергетических переломов у пациентов с эпилепсией, подверженных травматизации в связи с основным заболеванием [5]. По сравнению с общей популяцией, пациенты с эпилепсией имеют в 2–6 раз повышенный риск переломов, что обусловлено совокупностью факторов риска, таких как длительный прием ПЭП, повышенный уровень травматизации в связи с тяжелыми тонико-клоническими приступами, снижение физической актив-

ности, низкий уровень витамина D, недостаток солнечного света и др. [6].

Было выявлено, что ферментиндуцирующие ПЭП (фенобарбитал, фенитоин, примидон, карбамазепин, окскарбазепин, топирамат в дозах > 200 мг/с) чаще ассоциированы с изменением костного метаболизма и снижением МПКТ, предрасполагающих к развитию остеопении, ОП и повышению риска переломов. Индуцируя изоферментную систему цитохрома P450, ферментиндуцирующие ПЭП могут вызывать усиленное гидрокселирование 25-гидроксивитамина D (25(OH)D), тем самым увеличивая образование неактивных метаболитов и уменьшая содержание биологически активной формы витамина D с последующим снижением кишечной абсорбции кальция и, как следствие, развитием отрицательного кальциевого баланса. Каскад подобных изменений приводит к вторичному гиперпаратиреозу и увеличению скорости резорбции костной ткани, направленной на восстановление гомеостаза кальция, а в последующем – к снижению МПКТ и, в конечном итоге, к ОП [7]. Кроме того, получены данные о том, что гипонатриемия также может стать причиной снижения МПКТ у пациентов с эпилепсией, в связи с чем, при обнаружении гипонатриемии у пациентов с эпилепсией рекомендовано углубленное обследование с целью ранней диагностики и профилактики остеопороза [8].

Данные о влиянии вальпроевой кислоты на МПКТ пациентов с эпилепсией противоречивы, что связано с различными дизайнами исследований, возрастным диапазоном пациентов и нерепрезентативной выборкой. Что касается ПЭП нового поколения, то их влияние на МПКТ и минеральный обмен еще недостаточно изучено, в связи с чем, требуется дальнейшее накопление научного материала.

Одним из механизмов снижения МПКТ является воздействие ПЭП на секрецию и активность других гормонов, регулирующих минеральный обмен, в частности половых стероидов. Это может негативно повлиять на гормональный фон, менструальный цикл, массу тела, фертильность, сексуальную активность и др. Ферментиндуцирующие ПЭП ускоряют метаболизм половых стероидов, включая эстрадиол и тестостерон, и также повышают уровень глобулина, связывающего половые гормоны, тем самым снижая уровень биодоступных гормонов [9, 10]. Половые гормоны, в частности эстрогены, играют ключевую роль в приобретении костной массы в подростковом возрасте и поддержании костной массы во время зрелости и старения у женщин и мужчин. Эстрогены являются важным фактором кишечной абсорбции кальция и участвуют в ремоделировании костной ткани. Длительное воздействие низкого уровня эстрогенов увеличивает потерю костной массы у женщин с эпилепсией в пременопаузе, что в результате приводит к возрастанию риска переломов [9, 11].

Заключение. Таким образом, на здоровье костей при эпилепсии негативно влияет как само заболевание, связанное с повышенным уровнем травматизации в связи с тяжелыми судорожными приступами, так и длительное применение ПЭП, в большей степени – ферментиндуцирующих. Побочные эффекты традиционных ПЭП в настоящее время наиболее изучены, а влияние



ПЭП нового поколения на минеральный обмен и минеральную плотность костной ткани требует дальнейших исследований и анализа, поскольку их количество ограничено. Изучение данной проблемы необходимо для своевременной коррекции противосудорожной терапии и мониторинга основных биохимических показателей костного метаболизма, с целью проведения превентивных мероприятий для снижения риска остеопороза и переломов у пациентов с эпилепсией, взрослых и детей, длительно принимающих ПЭП.

Литература/References

1. Магомедова П.М., Жидкова И.А., Бирюкова Е.В. Современные аспекты влияния противосудорожной терапии на минеральную плотность костной ткани и минеральный обмен у взрослых и детей, страдающих эпилепсией. *Лечение и профилактика*. 2022. 12 (4): 39–49.
2. Fong Ch, Kong A, Noordin M, Poh BK, Ong LCh, Ng ChCh. Determinants of low bone mineral density in children with epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018; 22 (1): 155–163. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2017.10.007>.
3. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению, профилактике остеопороза. *Остеопороз и остеопатии*. 2021; 24 (2): 4–47. <https://doi.org/10.14341/osteol2930>.
4. Жидкова И.А., Казначеева Т.В., Демидова Е.Ю., Берсенева В.В. Молекулярные механизмы влияния антиэпилептической терапии на минеральную плотность костной ткани пациентов с эпилепсией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016; 1: 59–65. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1S-59-65>.
5. Lazzari A, M Dussault P, Thakore-James M, Gagnon D, Baker E, A Davis S, M Houranah A. Prevention of bone loss and vertebral fractures in patients with chronic epilepsy-Antiepileptic drug and osteoporosis prevention trial. *Epilepsia*. 2013; 54 (11): 1997–2004. <https://doi.org/10.1111/epi.12351>.
6. Petty S, Wilding H, D Wark J. Osteoporosis associated with epilepsy and the use of anti-epileptics: a review. *Curr Osteoporos Rep*. 2016; 14 (2): 54–65. <https://doi.org/10.1007/s11914-016-0302-7>.
7. Mizziak B, Chroscinska-Krawczyk M, Czuczwar JS. An update on the problem of osteoporosis in people with epilepsy taking antiepileptic drugs. *Expert Opin Drug Saf*. 2019; 18 (8): 679–89. <https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1625887>.
8. Diemar S, Sejling A, Eiken P, Suetta Sh, Jørgensen NR, Andersen NB. Hyponatremia and metabolic bone disease in patients with epilepsy: A cross-sectional study. *Observational Study Bone*. 2019; 123: 67–75. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.03.017>.
9. Власов П.Н. Фармакогормональные взаимоотношения при эпилепсии у женщин: обзор литературы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2006; 106 (1): 47–52.
10. Svalheim S, Sveberg L, Mochol M, Taubøll E. Interactions between antiepileptic drugs and hormones. *Seizure*. 2015; 28: 12–7. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.02.022>.
11. Noirrit-Esclassan E, Valera M-C, Tremolieres F, Arnal J-F, Lenfant F, Fontaine C, Vinel A. Critical Role of Estrogens on Bone Homeostasis in Both Male and Female: From Physiology to Medical Implications. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb; 22 (4): 1568. <https://doi.org/10.3390/ijms22041568>.

Вероятность контроля приступов в зависимости от вида эпилепсии и стратегии терапии. Выбор тактики диагностики и лечения в дебюте эпилепсии

Г.В. КАЛМЫКОВА¹, Е.С. СЛЮСАРЕВА¹, Н.А. БЕРЕСТОВАЯ²

¹ НИУ БелГУ, медицинский институт, кафедра нервных болезней и восстановительной медицины, г. Белгород

² ОГБУЗ «Детская областная клиническая больница», г. Белгород

Актуальность. Эпилепсией страдает от 0,5–0,75% до 4–5% всего детского населения. Чаще всего эпилепсия дебютирует до 16 лет, с пиком в возрасте от 9 до 14 лет. В 29% случаев эпилепсия дебютирует в возрасте до 3 лет. Наиболее важно определить с причиной возникновения приступов. Пароксизмальные состояния могут наблюдаться и при эпилепсии, и при других заболеваниях, ошибочно принимаемых за эпилепсию. В тоже время эпилептические приступы могут быть одним из симптомов генетических синдромов, дегенеративных и структурных поражений головного мозга и нарушений обмена. Выбор правильной тактики обследования и адекватной терапии может помочь в избавлении от приступов.

Несмотря на доступность более 20 противосудорожных препаратов, по меньшей мере, у 30% людей с эпилепсией наблюдается лекарственно-устойчивая эпилепсия, поэтому они остаются невосприимчивыми к обычным фармакологическим методам лечения [1]. Международная лига борьбы с эпилепсией (ILAE) определяет лекарственно-устойчивую эпилепсию как неспособность адекватных испытаний двух переносимых, надлежащим образом подобранных и используе-

мых схем, будь то монотерапия или в комбинации, для достижения устойчивого прекращения приступов [2].

Раннее начало адекватной терапии играет большую роль в успехе лечения. Первым шагом к успешному лечению является своевременная постановка верного диагноза, в том числе дифференциальная диагностика эпилепсии и неэпилептических пароксизмальных состояний.

Дискутабельным является также решение о назначении терапии после первого приступа. В настоящее время мы используем определение эпилепсии 2014 года. В России диагноз эпилепсия является стигмой и не может быть снят, поэтому неврологи не всегда вовремя ставят этот диагноз, особенно детям с возрастзависимой эпилепсией. Назначение адекватного лечения должно быть своевременным, чтобы, по возможности, препятствовать формированию эпилептической системы.

Известно, что нервная сеть – это функционально и анатомически связанный, билатерально представленный комплекс кортикальных и субкортикальных структур и регионов головного мозга, где изменение активности в какой-либо части действует на активность всех ее частей (Spencer S.S., 2002). Важным является концепция эпилептических систем. У ее истоков стояли крупнейшие физиологи И.А. Бернштейн и П.К. Анохин, предложившие системный подход к анализу движений (1947 г. и последующие годы). Функциональные системы образуются для достижения конкретной цели. Цель инвариантна, способы достижения ее различны. Важнейшим звеном функциональной системы является афферентация с периферии.

Учение об эпилептических системах – про- и антиэпилептических – также разработано в СССР и России экспериментально: В.М. Окуджава (1969 г. и последу-

ющие годы), Г.Н. Крыжановский (1970–1990-е годы), В.А. Карлов и С.Е. Петренко (1980) и клинически: Т.С. Степанова и К.В. Грачев (1970-е годы), В.А. Карлов и Б.С. Овнатанов (1987–1997), В.А. Карлов и В.В. Гнездицкий (2000 г. и последующие годы), Г.Н. Авакян и соавт. (2010 г. и последующие годы) [3].

В течение последних лет произошла переоценка понятия эффективности противоэпилептической терапии. Эффективность лекарственного средства определяется как комплекс свойств, оказывающих позитивное влияние на различные аспекты жизни пациента, стирающих восприятие болезни (Резолюция 2021). Выбор первой линии монотерапии в клинической практике в настоящее время осуществляется не только на основании эффективности и переносимости с учетом типа приступов (эпилептического синдрома), но и способности препарата удерживать пациента в длительной стабильной ремиссии, отсутствия влияния на коморбидные расстройства, минимизацию лекарственных взаимодействий, особенностей пациентов и социо-экономических и культуральных факторов. Цель лечения эпилепсии – улучшение качества жизни больных (В.А. Карлов, 2000).

Цель. Анализ эффективности лечения эпилепсии в зависимости от сроков постановки диагноза после первого пароксизмального эпизода и определения этиологии эпилепсии.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 83 историй болезни детей с фармакорезистентной эпилепсией и 66 историй болезни детей, поступивших в детскую областную клиническую больницу с первым приступом.

Результаты и обсуждение. Всем детям с впервые возникшим приступом проведено обследование лабораторное (анализы крови, мочи, при необходимости – ликвора) и инструментальное (ЭКГ, ЭЭГ видеомониторинг с включением сна, МРТ, УЗИ внутренних органов и щитовидной железы, сердца), консультация психолога и при необходимости, эндокринолога, нейрохирурга, кардиолога, генетика.

Необходимость комплексного обследования показывает то, что из всех детей, которые поступили с диагнозом эпилептический приступ, только у 25 % приступы были эпилептическими, причем необходимость в назначении лечения была у 5 детей. Лишь у одного ребенка выявлена эпилептиформная активность на ЭЭГ в виде билатерально синхронных разрядов спайк–полиспайк–медленная волна. Помимо этого, в отделении у ребенка зафиксирован приступ генерализованных тонико-клонических судорог (ГТКС). У одной девочки-подростка с гемиконвульсивным фокальным приступом выявлены кистозно-глиозные изменения на МРТ локализация которых совпадала с фокусом эпилептиформной активности ЭЭГ. Двум детям, поступившим с первичным приступом ГТКС, диагноз был выставлен после проведения ЭЭГ видеомониторинга, где были зарегистрированы миоклонии на видео, имеющие паттерн миоклонического приступа. Рутинная ЭЭГ у них была нормальной.

Как известно, при проведении стандартной (рутинной) ЭЭГ в общей группе пациентов с эпилепсией частота обнаружения эпилептиформной активности варьирует от 29 до 55 % [4]. Но повторные ЭЭГ (до 4 исследова-

ований) с депривацией сна увеличивают вероятность выявления эпилептиформных изменений у больных эпилепсией до 80 % [5]. Длительный ЭЭГ-мониторинг повышает выявляемость эпилептиформной активности на ЭЭГ у больных эпилепсией на 20 % [5]. Запись ЭЭГ во сне повышает выявляемость эпилептиформных изменений до 85–90 % [6].

30 % детей, поступивших с впервые возникшим приступом, имели конверсионные расстройства. У одного ребенка выявлен транзиторный гиперинсулинизм. Еще у одной пациентки – реактивный перикардит. У двоих – аутоиммунный энцефалит. У остальных пациентов выставлен диагноз – впервые возникший приступ судорог. Рекомендовано повторное проведение ЭЭГ мониторинга с включением сна через 6 месяцев.

При анализе историй болезни детей с фармакорезистентной эпилепсией не было достоверной разницы по полу и отягощенному акушерскому анамнезу. Преобладали дети с началом приступов в возрасте до 7 лет – 85,5%. У 74% детей эпилепсия была в составе неврологической патологии: нарушение развития, детский церебральный паралич, туберозный склероз, болезнь Штурге-Вебера, синдром Ретта и др. В 95 % случаев имелась эпилептиформная активность на ЭЭГ (при проведении ЭЭГ видеомониторинга с включением сна). У 72 % пациентов имелись структурные изменения, выявленные при проведении МРТ.

При анализе проводимой терапии выявлено, что 3 противоэпилептических препарата получали 36% детей с частичным эффектом. Среди них пациенты с мнимой резистентностью – выявлен дефект приема противоэпилептических препаратов в виде автозамен, предложенных работниками аптек и неврологами по месту жительства и «лекарственных каникул» по желанию родителей.

У остальных 64% применялись в разное время 5 и более препаратов, включая применение кортикостероидов. Среди них также есть некомплаентные родители пациентов, так, у двоих детей с синдромом Драве матери не придерживаются рекомендаций лечащего врача и ищут альтернативные методы лечения.

Выводы. Необходимо наиболее раннее установление этиологии эпилепсии и, по возможности, устранение причины эпилепсии или назначение терапии с высоким уровнем доказательности. Работа с пациентами и их родственниками для достижения комплаентности. Ранее применение альтернативных методов, например, хирургического лечения, кетогенной диеты, если это показано. Последовательное назначение антиэпилептических препаратов, используя их максимально переносимые дозы под контролем уровня препарата в плазме, ЭЭГ, необходимых для контроля возможных побочных действий препаратов обследований. Повышение знаний в области эпилептологии у неврологов и работников аптек, исключение автозамен противоэпилептических препаратов.

Литература/References

1. Picot MC, Baldy-Moulinier M, Daures JP, Dujols P, Crespel A. The prevalence of epilepsy and pharmacoresistant epilepsy in adults: a population-based study in a Western European country. *Epilepsia*. 2008; 49: 1230–8. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.05179.x>.



2. Kwan P, Arzimanoglu A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc task force of the ILAE commission on therapeutic strategies. *Epilepsia*. 2010; 51: 1069–77. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x>
3. Карлов В.А. Учение об эпилептической системе. Заслуга отечественной научной школы. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (4): 76–85. <https://doi.org/10.17749/2077-8335.2017.9.4.076-085>.
4. Pillai J, Sperling MR. Interictal EEG and the diagnosis of epilepsy. *Epilepsia*. 2006; 47 (1): 14–22.
5. Smith SJM. EEG in the diagnosis, classification, and management of patients with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76 (Suppl II).
6. Delil S, Senel GB, Demiray DY, Yeni N. The role of sleep electroencephalography in patients with new onset epilepsy. *Seizure*. 2015; 31: 80–3.

Клиника и терапия астенического синдрома у больных эпилепсией

М.Я. КИССИН

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Астенический синдром – патологическое состояние, характеризующееся быстро наступающей усталостью, сниженной активностью и повышенной утомляемостью, которое не устраняется после отдыха, сопровождается повышенной чувствительностью к нейтральным раздражителям, сочетается с эмоциональной, вегетативной лабильностью и нарушениями сна.

В отличие от физиологической усталости астения нуждается в специальной терапии, так как по природе своей является хроническим и труднообратимым состоянием.

Основными клиническими формами астенического синдрома являются:

1. Реактивная астения – компенсаторная реакция при воздействии условно патогенных физических и психофизиологических факторов.
2. Первичная (функциональная) астения – самостоятельное заболевание, обусловленное конституциональными и психогенными причинами.
3. Вторичная симптоматическая (органическая) астения – синдром, сопровождающий инфекционные, легочно-сердечные, неврологические, психические и другие заболевания.

В международной классификации болезней (МКБ-10) астенические состояния представлены в разделах:

1. Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы (F45)
2. Нейроциркуляторная астения (F45.3)
3. Неврастения (включая синдром хронической усталости) (F48.0)
4. Психастения (F48.8)
5. Органическое эмоционально-лабильное (астеническое) расстройство (F06.6)
6. Синдром утомляемости после вирусной болезни (G93.3)
7. Неспецифическая астения (R53)
8. Переутомление (Z73.0)

Астенические расстройства в виде гиперестезии, повышенной возбудимости, быстрой истощаемости, нарушений сна, астенического ментизма с потоком ярких образных представлений, наплывами посторонних мыслей и воспоминаний часто встречаются у больных эпилепсией.

При эпилепсии преобладает гиперстенический вариант астенического синдрома, где на передний план выступает повышенная нервно-психическая возбудимость, раздражительность, вспыльчивость, несдержанность, чувство внутренней напряженности, неспособность к терпению.

Результаты клинических исследований мембраностабилизирующих препаратов у больных с тяжелыми формами фокальной эпилепсии, перенесших COVID-19 продемонстрировали улучшение качества жизни, повышение обучаемости, снижение выраженности проявлений астенического синдрома по шкале MFI-20.

Эпилепсия и физическая активность

О.В. БЕЛЯЕВ^{1,2}, П.Н. ВЛАСОВ³, Т.И. КОНОВАЛОВА¹, А.М. ПОЗДНЯКОВ²

¹ Медицинский центр неврологии, диагностики и лечения эпилепсии «ЭпиЦентр», г. Волгоград, Россия

² ИНМФО ВолгГМУ, кафедра неврологии, психиатрии, мануальной медицины и медицинской реабилитации, г. Волгоград, Россия

³ ФГАОУ ВО Российский университет медицины, Москва, Россия

Актуальность. В последнее десятилетие в литературе увеличилось количество данных о положительном влиянии физических упражнений, как на контроль при-

ступов, так и на улучшение качества жизни людей с эпилепсией. Несмотря на все проведенные исследования, которые показали, что регулярные физические упражнения оказывают положительное влияние на здоровье пациентов с эпилепсией, тем не менее, не было проведено исследований о том, какие дозированные физические нагрузки являются максимально эффективными и безопасными у взрослых пациентов с фокальной формой эпилепсии.

Цель. Оценка влияние комплекса физических упражнений на качество жизни и течение заболевания у взрослых пациентов с фокальной формой эпилепсии.

Материалы и методы. Обследовано 23 пациента (14 мужчин и 9 женщин) в возрасте 20–35 лет с фокаль-

ной формой эпилепсии, без двигательных нарушений и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Всем пациентам была диагностирована фокальная форма эпилепсии согласно Классификации эпилепсии ILAE (2017 г.). Исследуемой группе предложено ежедневное выполнение специально разработанной программы упражнений в домашних условиях в течение 8 недель, с ведением дневника наблюдений. Контроль ЭЭГ, ЧСС, АД в начале, через 2 недели от начала исследования и по окончании исследования. В день инициации исследования в условиях медицинского центра проводилось ЭЭГ, контроль ЧСС и АД до и после выполнения специального комплекса, состоящего из пяти упражнений: работа на эллипсе, подъем гимнастической палки с выпрямлением спины, отжимание от стола под наклоном, приседания, заключительная работа на эллипсе. Для оценки качества жизни применялся опросник QOLIE-10 и общее клиническое впечатление.

Результаты. Предложенная схема использования специально разработанного комплекса упражнений в течение 8 недель не ухудшила течение фокальной формы эпилепсии ни у одного пациента – не отмечено отрицательного влияния на количество и тяжесть приступов, показатели ЭЭГ. Ни у одного из участников исследования не было приступов во время занятий или после физической нагрузки. Четыре пациента продемонстрировали улучшение в виде уменьшения количества фокальных приступов и улучшения показателей на ЭЭГ. Практически у всех пациентов улучшились основные показатели качества жизни.

Выводы. Регулярные занятия физическими упражнениями положительно влияют на качество жизни пациентов с фокальной формой эпилепсии, при этом улучшается течение заболевания, показатели ЭЭГ.

Аффективные расстройства у больных с фармакорезистентной эпилепсией

Н.А. СИВАКОВА, В.А. МИХАЙЛОВ, А.П. КОЦЮБИНСКИЙ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», Санкт-Петербург, Россия

Эпилептические приступы, не поддающиеся контролю терапией, несут высокий риск физическому и психическому здоровью пациента с эпилепсией. Тяжело протекающие эпилептические приступы и эпилептический статус связаны с повышенной смертностью и декомпенсацией психических коморбидных расстройств. У больных эпилепсией имеются различного рода эпизодические или константные психопатологические феномены, что свидетельствует о значительной вовлеченности в эпилептический процесс психики пациента (когнитивных, аффективных и поведенческих нарушений) и, следовательно, о более напряженном состоянии компенсаторно-адаптационных механизмов организма, что осложняет клинический прогноз заболевания. При фармакорезистентном течении у большинства пациентов с эпилепсией выявляются стойкие нарушения психики в форме значительных личностных и аффективных расстройств. Депрессия и тревога являются наиболее распространенным аффективными расстройствами при эпилепсии и встречаются достигает от 18% до 64% случаев [1–3], а при ФРЭ этот процент возрастает до 80% [4, 5]. Частота суицида при сочетании депрессии и эпилепсии в 5–10 раз выше, чем в общей популяции, и преимущественно у больных височной эпилепсией [3, 6]. Суицид один из самых высоких стандартизированных показателей смертности среди всех летальных случаев больных эпилепсией [7, 8]. Недооценка проблемы диагностики психических расстройств аффективного спектра больных эпилеп-

сией, а также неправильная тактика ведения данных пациентов приводит к целому ряду значимых социальных последствий, росту прямых и непрямых расходов здравоохранения.

Цель. Изучение частоты и структуры непсихотических психических расстройств аффективного спектра у больных эпилепсией с фармакорезистентным течением заболевания.

Материалы и методы. В исследование было включено 160 больных эпилепсией с различными формами и течением заболевания. В зависимости от устойчивости эпилептических приступов к противоэпилептической терапии, пациенты были разделены на две сопоставимые группы. В первую группу было включено 80 пациентов с фармакорезистентной формой эпилепсии (ФРЭ), 80 участников с контролируемым течением заболевания (КЭ), у которых при назначении противоэпилептической терапии не наблюдалось приступов более 12 месяцев. Фармакорезистентность определялась соответственно критериям Международной противоэпилептической Лиги (ILAE), основываясь на неэффективности терапии двумя и более противоэпилептическими препаратами (ПЭП) в терапевтических дозах, применяемых как в режиме монотерапии, так и в политерапии. Пациенты, у которых непсихотические расстройства представляли собой невротическую реакцию на факт имеющегося заболевания, в исследование не включались. В исследовании применялись: 1) *клинико-психопатологический метод*, который включал целенаправленную беседу с пациентами и их родственниками с оценкой соматического, неврологического и психического статусов, подробное изучение структуры и частоты эпилептических приступов, аффективных непсихотических расстройств, особенностей психофизиологического развития, а также наследственной отягощенности по психиатрической патологии; 2) *психометрический метод* включал применение шкал для оценки выраженности аффективных нарушений: госпитальная шкала оценки



тревоги и депрессии (HADS), шкала оценки депрессии Бека (BDI), шкала оценки симптомов тревоги Гамильтона (НАМА); 3) *нейрофизиологический метод* включал визуальную оценку ЭЭГ с применением спектрального анализа; 4) *статистический метод* – оценивалась частота встречаемости качественных признаков, вычислялись доли (%), с помощью критерия ϕ – угловое преобразование Фишера, а также χ^2 – производилось сравнение качественных признаков. Взаимосвязи между показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. В большинстве наблюдений у пациентов с ФРЭ отмечались частые приступы (93,8% от данной группы), из них у 63,8% приступы были еженедельные, у 13,8% – ежесуточные, из числа которых 8,8% имели склонность к серийному проявлению. В группе КЭ у 36,3% респондентов приступы были редкие (единичными в анамнезе или 1–2 раза в год), у 37,5% – 1–3 раза в месяц, у 22,5% – еженедельные и только у 3,8% отмечали в анамнезе ежедневные приступы, без склонности к серийному течению. Наибольший удельный вес в группе больных с ФРЭ занимали фокальные приступы с нарушением осознанности и автоматизмами (47,5% от данной группы). Билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным началом были отмечены у 77,5% пациентов в группе больных с ФРЭ. Среди фокальных приступов с психическими симптомами наблюдались у 30% больных с ФРЭ, с сенсорными симптомами – у 27,5%, с вегетативными-висцеральными симптомами – у 8,8% и с двигательным компонентом – у 20%. Ни у одного пациента в группе ФРЭ не было первично-генерализованных или неклассифицируемых припадков. В группе больных с КЭ основную часть составили фокальные приступы без нарушения осознанности (77,5% пациентов), фокальные с нарушением осознанности выявлены у 17,5%, вторично-генерализованные – у 8,8% обследуемых. При ФРЭ наблюдается больший клинический полиморфизм, представленный сочетанием фокальных приступов с нарушением и без нарушения осознанности и билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным началом (у 91,3 % пациентов). В группе с КЭ у 83,8% больных приступы были мономорфны и только в 16,3% случаев имело место сочетание нескольких видов приступов.

Непсихотические психические расстройства (НПР) диагностированы у 59,4% всех обследованных пациентов с эпилепсией и характеризовались наличием разнообразных депрессивных и тревожных психопатологических состояний. Преимущественно аффективные расстройства отмечались в группе ФРЭ и были выявлены у 86,3% больных, в меньшей степени при КЭ – у 32,5% пациентов ($\phi = 5,16$; $p < 0,01$). Расстройства депрессивного спектра верифицированы у 35,6% в общей группе больных эпилепсией, при этом в группе с ФРЭ встречались чаще (51,25%) по сравнению с группой КЭ (20,0%). Тревожные расстройства диагностировались у 23,75% в общей группе обследованных, у пациентов с ФРЭ они отмечались несколько чаще – у 28,75% больных, чем в группе КЭ – у 18,75% пациентов. Представленность НПР депрессивного и тревож-

ного спектра в группе с резистентной эпилепсией на момент обследования встречались чаще, чем в группе с контролируемым течением ($\phi = 5,16$; $p < 0,01$). Также была выявлена корреляционная связь возникновения расстройств аффективного спектра с возрастом начала ($r = -0,16$; $p = 0,04$) и длительностью ($r = 0,24$; $p = 0,002$) эпилепсии, а именно – при раннем начале заболевания и более продолжительном его течении аффективные симптомы встречались чаще. На основе модифицированной классификации аффективных расстройств при эпилепсии, предложенной Э.П. Максутовой и Е.В. Железновой (2001) [9], произведена категориальная (типологическая) оценка выявленных психических расстройств. Нарушения депрессивного спектра включали в себя следующие варианты: тоскливые депрессии и субдепрессии (10,6% в общей группе, при ФРЭ – 8,8%, КЭ – 12,5%), адинамические депрессии и субдепрессии (9,4% в общей группе) были выявлены как в группе с фармакорезистентным течением (11,3%), так и в группе с контролируемой эпилепсией (7,5%); ипохондрические депрессии и субдепрессии (5,6% – в общей группе, ФРЭ – 11,3%), тревожные депрессии и субдепрессии (8,1% – в общей группе, ФРЭ – 16,3%), дисфорические аффективные проявления (1,9 % – в общей группе, ФРЭ – 3,8%) – диагностированы только в группе фармакорезистентных пациентов. Клинические формы тревожных нарушений проявлялись в виде тревожно-фобической симптоматики (7,5% в общей группе, ФРЭ – 12,5%, КЭ – 2,5%), генерализованного тревожного расстройства (8,2% в общей группе, ФРЭ – 11,3%, КЭ – 5,0%) и симптомов тревоги на фоне церебрастении (10% в общей группе, ФРЭ – 8,8%, КЭ – 11,3%).

По данным, полученным по шкалам Бека и Госпитальной шкалы оценки депрессии, выявлены статистически значимые различия по представленности и выраженности депрессивных расстройств между группами ФРЭ и КЭ. По шкале Бека у большинства пациентов с контролируемым течением эпилепсии (80,0%) отсутствуют депрессивные переживания, при этом в группе ФРЭ они были зафиксированы у 51% больных ($\phi = 4,218$; $p < 0,01$). Также у пациентов с резистентной эпилепсией выявлено статистически значимое преобладание умеренно-выраженных расстройств, по сравнению с КЭ (25% и 5%, соответственно) ($\phi = 3,769$; $p < 0,01$). Результаты Госпитальной шкалы оценки депрессивных расстройств показали схожие результаты: в группе ФРЭ частота их была выше, по сравнению с группой КЭ (51,3% и 20,0 соответственно) ($\phi = 4,237$; $p < 0,01$), а также превалировала клинически выраженная депрессия: у 38,8% с ФРЭ против 3,8% с КЭ ($\phi = 6,027$; $p < 0,01$). Таким образом, анализ двух шкал, используемых для фиксации депрессивных переживаний, выявил, что для пациентов группы ФРЭ характерна статистически значимая большая глубина выраженности депрессивных расстройств: процентное соотношение больных с депрессией умеренной и значительно выраженной степени у них выше, чем с депрессией легкой степени. У пациентов с контролируемой эпилепсией симптомы депрессии умеренной степени встречаются достоверно реже, у них превалируют легкие депрессивные проявления ($\chi^2 = 25,73$; $p < 0,01$). Уровень тревожных

расстройств, оцениваемый по Госпитальной шкале тревоги в группе с резистентным течением эпилепсии распределился следующим образом: у 71,3% пациентов симптомы тревоги отсутствуют, 11,3% имели субклинически выраженную тревогу, у 17,5% обследованных выявлена клинически значительно выраженная тревога. В группе больных КЭ 81,3% симптомы тревоги отсутствуют, 12,5% выявлена субклинически выраженная тревога, и только у 6,3% пациентов – клиническая выраженная тревога. Согласно полученным данным, статистически значимая разница между группами была выявлена по представленности клинически выраженной тревоги, а именно – в группе с ФРЭ чаще, чем в группе КЭ ($\varphi = 2,252$; $p < 0,01$). По данным шкалы оценки симптомов тревоги Гамильтона в группе больных с ФРЭ у 71,3% пациентов симптомы тревоги отсутствуют, у 8,8% человек выявляется тревожность легкой степени выраженности, у 15% обследованных – средней, у 5% респондентов – тяжелой степени. В группе КЭ у 81,3% обследованных симптомы тревоги отсутствовали, у 11,3% пациентов выявлена тревожность легкой степени, у 5% больных – средней, у 2,5% человек – тяжелой степени тяжести. Выявлена статистически значимая разница по средней степени выраженности тревожной симптоматики между сравниваемыми группами ($\varphi = 2,176$; $p < 0,05$), которая превалировала в группе пациентов ФРЭ. Результаты исследования показали, что для группы больных с ФРЭ по сравнению группой больных с КЭ характерны больший удельный вес и глубина выраженности тревожных расстройств.

По данным нейрофизиологического исследования, пароксизмальная активность на ЭЭГ выявлялась у всех обследуемых в группе ФРЭ, у пациентов с КЭ – 90%. Эпилептиформные феномены зарегистрированы у 96,3% фармакорезистентных больных. В группе КЭ эпилептиформная активность в фоновой записи ЭЭГ была выявлена у 38,8% участников, однако при функциональных нагрузках она фиксировалась у 51,3% обследуемых. В группе ФРЭ чаще, чем при КЭ, эпилептиформные изменения выявлялись в лобно-височной (45% и 8,8%, соответственно) и височных областях (38,8% и 15%, соответственно), значительно реже они были в центральной, теменной и затылочной областях. При этом доминировала правосторонняя локализация пароксизмальной активности на ЭЭГ (53,8%), левосторонняя – у 32,5%, а билатеральная – у 11 (13,8%) пациентов ФРЭ. При проведении спектрального анализа ЭЭГ обнаружилось, что в группе с ФРЭ распределение спектральной мощности дельта- и тета-ритмов по всем регистрируемым отведениям было равномерным без значимых фронто-окципитальных различий.

В отличие от этого, в группе больных с КЭ обнаружен градиентный рост спектральной мощности тета-волн в направлении от затылочных долей к лобным, с превышением средних значений в Fp1 и Fp2 относительно O1 и O2 в 2,02 и 2,07 раза соответственно ($p < 0,05$). Выявленные особенности фронто-окципитальных различий пароксизмальной активности у больных с ФРЭ характеризуют сходную степень участия

диэнцефальных и мезэнцефальных структур в генерализации пароксизмов, в то время как для группы больных с КЭ характерна более активная роль лишь диэнцефальных отделов.

Заключение. Полученные результаты исследования показывают, что для клинической картины ФРЭ характерны более выраженный, чем при КЭ, полиморфизм и тяжесть эпилептических приступов. Согласно полученным данным, можно констатировать, что у больных эпилепсией устойчивой к фармакотерапии, имеет место не только статистически более частая представленность аффективных не психотических расстройств, но также большая «грубость» и «структурная сложность» их психопатологических проявлений, имеющих аффинитет к личностным характеристикам индивидуума. Следует также отметить, что со временем выявленные в интериктальном периоде не психотические расстройства становятся первоосновой для формирования характерологических черт, которые, включаясь в структуру личностных изменений индивидуума и создают хорошо узнаваемый облик «измененного» больного эпилепсией, с которым сталкивается в своей повседневной профессиональной деятельности как невролог, так и психиатр. Своевременная диагностика не психотических психических расстройств аффективного спектра у больных эпилепсией поможет рационально назначить необходимую терапию, адекватную клинко-психопатологическим проявлениям заболевания для восстановления процессов, необходимых для нормального функционирования головного мозга, а также разработки реабилитационных программ и профилактических работ больных эпилепсией с аффективными расстройствами.

Литература/References

1. Калинин В.В., Железнова Е.В., Земляная А.А., Соколова Л.В., Субботин К.Ю. Депрессии при эпилепсии: распространенность, факторы риска, симптоматика и терапия. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (3): 47–53. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.3.047-053>
2. Ettinger A, Reed M, Cramer J. (2004). Depression and comorbidity in community-based patients with epilepsy or asthma. *Neurology*. 63 (6): 1008–1014.
3. Калинин В.В., Полянский Д.А. Факторы риска развития суицидального поведения у больных эпилепсией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2003; 103 (3): 18–21.
4. Rainer LJ, Granbichler CA, Kobulashvili T, Kuchukhidze G, Rauscher C, Renz N, Trinka E. Prevalence of comorbidities, and affective disorders in epilepsy: a latent class analysis approach. *Epilepsy Research*. 2022; 182: 106917.
5. Rodríguez CA., Kubis MM, Arteaga CB, Fustes OJ. Psychiatric comorbidities in epilepsy. *Journal of Epilepsy Research*. 2022; 12 (1): 21.
6. Giambarberi L, Munger Clary, HM. Suicide and epilepsy. *Current neurology and neuroscience reports*. 2022; 22 (8), 441–450.
7. Gilliam FG, Albertson B, Drisdoll M. Depression, anxiety and cognition in epilepsy: clinical and neurobiological considerations. *Neuropsychology in the Care of People with Epilepsy*. Montrouge: John Libbey Eurotext. 2011; 251–258.
8. Kanner AM. Suicidality in patients with epilepsy: why should neurologists care? *Frontiers in integrative neuroscience*. 2022; 16: 898547.
9. Максимова Э.Л., Железнова Е.В. Непсихотические психические расстройства при эпилепсии. *РМЖ*. 2001; 25: 1207.



Сопоставление результатов психофизиологических тестов, индекса пароксизмальной активности по ЭЭГ с показателями протонной магнитно-резонансной спектроскопии, проведенных на основе корреляционного анализа при структурной фокальной эпилепсии

А.В. СТАРОДУБЦЕВ¹, И.В. КОРОБЕЙНИКОВ²,
Б.Д. ЛЫКСЫКОВ¹, Н.Ю. РОЖКОВА¹, Т.К. ЛИТВИНОВА³

¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал РМАНПО, г. Иркутск, Россия

² ГБУЗ Иркутская Областная клиническая больница; г. Иркутск, Россия

³ Иркутский диагностический центр, г. Иркутск, Россия

Цель исследования. Когнитивные расстройства в той или иной степени выраженности отмечаются у многих больных с различными формами эпилепсии. Выявить корреляционные взаимосвязи клинических и нейрофизиологических (ЭЭГ), психофизиологических показателей, касающихся сферы внимания, памяти, интеллекта, а также соотношений некоторых метаболитов головного мозга, полученных при 3Т МРТ-моновоксельной протонной спектроскопии (МВСС) у больных со структурной фокальной эпилепсией.

Материалы и методы. Использованы клинические данные (длительность заболевания, частота приступов в год) 30 (14 мужчин и 16 женщин) больных со структурными (очаговыми) формами эпилепсии, показатели ЭЭГ (индекс пароксизмальной активности), ряда психофизиологических тестов: МОСа, Бентона, Равена, тестов на внимание: корректурной пробы, таблиц Шульте, красно-черных таблиц Горбова, исследования вербальной слуховой и зрительной памяти по А.Р. Лурия (Спайк-тест 2.5), теста на тревожность Спилбергера-Ханина (Спайк-тест 2.5), данные 3Т МРТ-моновоксельной протонной спектроскопии (МВСС) с получением значений основных метаболитов (N-ацетиласпартата (N-aa),

холина(Ch) и креатина (Cr), а также их соотношений, отражающих изменения метаболизма головного мозга при структурной эпилепсии, рекомендованных по данным литературы. Наиболее информативным на данном этапе исследования, для соотнесения разнообразных показателей между собой оказался метод ранговых корреляций по Спирмену, при значениях $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. При анализе корреляционных матриц была выявлена преимущественно средняя степень взаимосвязей ($r = 0,5-0,6$) при сопоставлении длительности заболевания и частоты приступов в год между большинством показателей нейро-психофизиологического исследования. Особенно важным было сопоставление результатов указанных блоков и соотношений МВСС между собой, которые ранее широко не проводились. Были получены результаты корреляции преимущественно средней степени выраженности между данными МВСС в области правого и левого гиппокампов и индексом пароксизмальной активности (ИПА) острых волн и комплексов острая-медленная волна. Представляет интерес также достаточно высокая степень корреляционных взаимосвязей между блоком МВСС и результатами исследования как вербальной слуховой и зрительной памяти, так и пространственных характеристик памяти по тесту визуальной ретенции Бентона, а также показателями исследования сферы внимания (3 теста), данными черно-белых матриц Равена и ситуативной и личностной тревожностью по тесту Спилбергера-Ханина.

Выводы. Достаточно высокая степень корреляции ($r = 0,5-0,6$) для ряда указанных показателей клинических, нейро-психофизиологических и нейровизуализационных (МВСС) исследований, характеризующих метаболические нарушения в стратегически значимых отделах мозга (гиппокампы, хвостатые ядра) указывают на высокую диагностическую и прогностическую ценность таких сопоставлений при структурной фокальной эпилепсии, что позволит более широко использовать данный комплекс в клинической практике, как показатели взаимодействия эпилептической и антиэпилептической систем мозга (по В.А. Карлову).

«Когнитивная реабилитация пациентов с депрессией и эпилепсией»

Е.Р. ТОКАРЕВА

ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»;

ГБУЗ «Севастопольская городская больница № 1 им. Н.И. Пирогова», г. Севастополь, Россия

Актуальность. Пациенты с эпилепсией сталкиваются с широким спектром трудностей в коммуникации, социальном функционировании, следовательно, имеют ограничения в учебе, трудоустройстве и самостоятельной жизни, что приводит к девиациям в психолого-поведенческой сфере и депрессии, методы реабилитации которой недостаточно разработаны.

Цель исследования. Оценка эффективности когнитивной реабилитации депрессии у пациентов с эпилепсией.

Материалы и методы. Клиническая выборка исследования составила 25 пациентов, проходивших обследование и лечение в ГБУЗ «Севастопольская городская больница № 1 им. Н.И. Пирогова», женщины 15 (60%) человек и мужчины 10 (40%) человек. 16 (64%) пациентов были с диагнозом фокальная эпилепсия и 9 (36%) – с генерализованной эпилепсией. Средний возраст пациентов $32,6 \pm 5,4$ лет. Уровень депрессии оценивался у пациентов до когнитивной реабилитации и после по опроснику NDDI-E, который является неврологическим опросником депрессивного расстройства при эпилепсии, рекомендованного клиническими рекомендациями МЗ РФ от 12.08.2022 «Эпилепсия и эпилептический

статус у взрослых и детей». Одним из современных видов когнитивной реабилитации депрессии при эпилепсии является метакогнитивный тренинг. Данный метод представляет собой оригинальную структурированную групповую программу, которая нацелена на работу с широким спектром патологических когнитивных и поведенческих паттернов с акцентом на метакогнитивные механизмы головного мозга. Центральным звеном тренинга выступает работа с когнитивными искажениями, которые играют важную роль в развитии и поддержании симптомов расстройства. Тренинг включает в себя 8 сеансов реабилитации, длительностью 60–90 минут, которые посвящены искажениям мышления, нарушениям памяти и внимания, изменениям поведения (снижение общей и социальной активности) и трудностям в интерпретации эмоций. Критериями включения в исследование был актуальный депрессивный эпизод в рамках аффективного расстройства и неспособность пациента концентрировать внимание и сохранять упорядоченное поведение после приступа. Критериями исключения из исследования было агрессивное или антисоциальное поведение, тяжелая органическая патология, наличие актуальной психотической симптоматики. Параллельно проведена оценка качества жизни по SF-36 у пациентов с эпилепсией с депрессией и без для контроля показателей.

Результаты. Наши данные также свидетельствуют, что депрессия у пациентов с эпилепсией характеризуется небольшими половыми различиями. На момент осмотра до когнитивной реабилитации выраженное депрессивное состояние (> 12 баллов по опроснику NDDI-E) было 30% мужчин (15 ± 5 баллов) и 25% женщин

(14 ± 5 баллов). Умеренное депрессивное состояние отмечалось 35% пациентов женского пола (12 ± 5 баллов) и 10% мужского пола (11 ± 5 баллов). Депрессия чрезвычайно нарушает качество жизни пациента с эпилепсией. Наше исследование показало, что общее качество жизни пациентов, страдающих эпилепсией и коморбидной депрессией, значительно снижено – $47,5 \pm 5$ баллов против $72,4 \pm 5$ баллов у пациентов без депрессии по шкале качества жизни SF-36. После проведенной реабилитации посредством метакогнитивного тренинга выраженное депрессивное состояние пациентов регрессировало. Умеренное и легкое депрессивное расстройство сохранялось у 15% женщин (11 ± 5 баллов) и у 7% мужчин (11 ± 5 баллов). После когнитивной реабилитации общее качество жизни пациентов, страдающих эпилепсией и коморбидной депрессией, значительно возросло – $57,5 \pm 5$ баллов против $79,4 \pm 5$ баллов у пациентов без депрессии по шкале качества жизни SF-36, получавших аналогичную терапию и коррекцию.

Выводы. Исследования эффективности метакогнитивного тренинга для больных с депрессией и эпилепсией отмечают влияние реабилитации на снижение симптомов расстройства за счет деактивации негативных метакогнитивных паттернов и улучшение качества жизни. Позитивные изменения в результате прохождения реабилитации, являются своего рода медиатором между лечением депрессии при эпилепсии и уменьшением выраженности ее симптомов в динамике. Для разработки комплексных алгоритмов реабилитации требуются дальнейшие исследования на большей популяции пациентов с депрессией при эпилепсии.

К юбилею Гузевой В.И.

Глубокоуважаемая Валентина Ивановна!

Примите самые сердечные поздравления по случаю Вашего юбилея! Вы – лидер не только старейшей кафедры детской неврологии в нашей стране, но и главный детский невролог МЗ РФ!

Многое сделано: за годы руководства кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета проводилась большая образовательная деятельность, осуществлялась консультативная помощь больным не только в Санкт-Петербурге и Ленинградской области, но и практически во всех регионах России и на территории бывшего СССР. Сотрудники кафедры активно участвуют в научно-исследовательской работе. Ваша кафедра является передовой по нейронаукам; публикации и выступления сотрудников хорошо известны не только в нашей стране, но и за рубежом; научные исследования признаны во всем мире.

Помимо всеобъемлющей работы на кафедре Валентина Ивановна Гузева успешно несет нелегкий груз главного внештатного детского невролога МЗ РФ. После Вашего назначения на эту должность вся детская неврология получила новый мощный импульс и существенно продвинулась вперед. Благодаря Вам и непосредственно под Вашим руководством было издано, чрезвычайно востребовано и многократно переиздавалось Федеральное руководство по детской неврологии.

Отдельно хочется отметить Ваш вклад в развитие детской эпилептологии в РФ: непосредственно под Вашим руководством и сотрудников кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики защищен ряд диссертаций на самые актуальные темы в изучении патогенеза и терапии эпилепсии у детей и подростков; активно участвовали в написании клинических рекомендаций МЗ РФ (2022). Вы как член редакционного совета журнала «Эпилепсия и пароксизмальные состояния», а в последующем «Эпилепсия и пароксизмальные состояния под руководством В.А. Карлова» и член Экспертного совета Российской Противоэпилептической Лиги постоянно тесно взаимодействовали с коллегами в решении многих важнейших задач самой интересной и одной из самых быстро развивающихся областей медицины – эпилептологии.

Под Вашим научным руководством регулярно проводится «Балтийский конгресс по детской неврологии», который имеет статус международного, и неврологи всей нашей необъятной страны знают, что в начале июня опять будет важнейшая встреча в Санкт-Петербурге и удастся получить самые новейшие знания по широкому кругу проблем, поэтому заранее планируют участие в конгрессе!

Дорогая Валентина Ивановна, желаем Вам здоровья, воплощения самых смелых творческих планов, благополучия и процветания, сохранения и приумножения достижений и славных традиций Вашего замечательного коллектива!!!

Сотрудники кафедры неврологии л/ф
НОИ им. Н.А. Семашко РосУниМеда МЗ РФ;
члены редакционной коллегии журнала
«Эпилепсия и пароксизмальные состояния
под руководством В.А. Карлова»;
член-корреспондент РАН,
президент Российской противоэпилептической лиги,
профессор, д. м. н.

Карлов В.А.



ОМО
ПО НЕВРОЛОГИИ
ГБУ
«НИИОЗММ ДЭМ»



РОССИЙСКАЯ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКАЯ ЛИГА
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ
ФГБОУ ВО РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ МЕДИЦИНЫ МИНЗДРАВА РФ
ФГАОУ ВО РНИМУ ИМ. Н.И. ПИРОГОВА МИНЗДРАВА РОССИИ
ФГБУ «ФЦМН» ФМБА РОССИИ
ГБУ «НИИОЗММ ДЭМ»
ОМО ПО НЕВРОЛОГИИ ГБУ «НИИОЗММ ДЭМ»
АНО «ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА»

Уважаемые коллеги! Приглашаем
принять участие во Всероссийской
научно-практической конференции
«Эпилепсия и пароксизмальные
состояния как междисциплинарная
проблема»



**Руководитель
Программного
комитета:**

**Карлов
Владимир Алексеевич** –
президент Российской
Противоэпилептической
Лиги, профессор кафедры
неврологии лечебного
факультета научно-

образовательного института клинической медицины
им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет
медицины» Минздрава России; главный редактор
журнала «Эпилепсия и пароксизмальные состояния
под руководством В.А. Карлова», член-корреспондент
РАН, заслуженный деятель науки Российской
Федерации, профессор, д.м.н., г. Москва

Приглашаем неврологов, гериатров, кардио-
логов, специалистов лечебного дела, нейро-
хирургов, врачей общей врачебной практики
(семейная медицина), специалистов органи-
зации здравоохранения и общественного
здоровья, психиатров, психотерапевтов, тера-
певтов, специалистов функциональной диаг-
ностики принять участие во Всероссийской
научно-практической конференции
«Эпилепсия и пароксизмальные состояния
как междисциплинарная проблема».

Регистрация и участие в Конференции –
бесплатные.

Подробная информация и предварительная
регистрация: med-marketing.ru

В рамках данной конференции планируется издание тезисов выступлений, которые будут опубликованы в журнале Российской Противоэпилептической Лиги «Эпилепсия и пароксизмальные состояния под руководством В.А. Карлова».

Требования к тезисам: поля по 2 см со всех сторон; шрифт – Times New Roman, 12 кегль, одинарный междустрочный интервал.

Структура тезисов: название жирным шрифтом строчными буквами; ФИО авторов без регалий; название организации (-ий), если авторы из нескольких учреждений, ставятся числовые индексы.

Текст: цель / актуальность работы; материалы и методы; результаты; обсуждение / выводы.

Допускаются таблицы, подготовленные в формате Word (не более 2). Количество знаков с пробелами – до 4.000 знаков (2 страницы). Приветствуется краткий список литературы, который не входит в общий объем материала.

Сроки предоставления материалов до 20 декабря 2024 года, адрес для направления: epiliga@yandex.ru.

ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ЭПИЛЕПСИЯ И ПАРОКСИЗМАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ КАК МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА»



International
Epilepsy Day

ПРИУРОЧЕНА
КО ВСЕМИРНОМУ
ДНЮ ЭПИЛЕПСИИ

12 ФЕВРАЛЯ 2025 ГОДА

Г. МОСКВА



Формат мероприятия:
гибридный (аудиторный
с онлайн-трансляцией)



Очное участие: бизнес-отель «Аэростар»,
г. Москва, Ленинградский пр., д. 37 стр. 9

Онлайн участие: med-marketing.ru

ТЕХНИЧЕСКИЙ
ПРОВАЙДЕР



ИНТЕГРИТИ
ЦЕНТР МЕДИЦИНСКОГО
МАРКЕТИНГА И КОММУНИКАЦИЙ
www.med-marketing.ru



ОМО
ПО НЕВРОЛОГИИ
ГБУ
«НИИОЗММ ДЗМ»



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФГБОУ ВО «РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ МЕДИЦИНЫ» МИНЗДРАВА РОССИИ
ФГАОУ ВО РНИМУ ИМ. Н.И. ПИРОГОВА МИНЗДРАВА РОССИИ
ФГБУ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ЦЕНТР МОЗГА И НЕЙРОТЕХНОЛОГИЙ» ФМБА РОССИИ

РОССИЙСКАЯ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКАЯ ЛИГА
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ
ОМО ПО НЕВРОЛОГИИ ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ»
АНО «ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА»

XIII МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ ЭПИЛЕПТОЛОГОВ СТРАН СНГ/ЕАЭС

ЭПИЛЕПСИЯ И ПАРОКСИЗМАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ

26 СЕНТЯБРЯ 2024 ГОДА | Г. МОСКВА

Формат мероприятия: гибридный (аудиторный с онлайн-трансляцией)

Очное участие: Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА России,
Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10 (подъезд 1)

Онлайн участие: med-marketing.ru

В рамках Форума планируется издание материалов выступлений, которые будут опубликованы в научно-практическом рецензируемом медицинском журнале «Эпилепсия и пароксизмальные состояния под руководством В.А. Карлова», официальном журнале Российской Противозепилептической Лиги.

Просим направлять материалы Ваших выступлений на эл. адрес Российской Противозепилептической Лиги epiliga@yandex.ru.



Требования
к тезисам



Регистрация для участия в форуме:
<https://med-marketing.ru/2024-09-26.html>

ТЕХНИЧЕСКИЙ ПРОВАЙДЕР



ИНТЕГРИТИ
ЦЕНТР МЕДИЦИНСКОГО
МАРКЕТИНГА И КОММУНИКАЦИЙ
www.med-marketing.ru