

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/G41.2/G41.8**  
**G41.9/G83.8/F80.3/R56.0/R56.8/P90**

Возрастная группа: взрослые  
дети

Год утверждения: **2021**

Разработчик клинической рекомендации:

- Всероссийское общество неврологов
- Ассоциация нейрохирургов России
- Ассоциация специалистов по клинической нейрофизиологии
- Союз реабилитологов России

## **Оглавление**

Оглавление .....	2
Список сокращений.....	6
Термины и определения.....	9
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) .....	23
1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	23
1.1.1. Определение эпилепсии. ....	23
1.1.2. Определение эпилептического статуса.....	23
1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ...	23
1.2.1. Этиология эпилепсии.....	23
1.2.2. Патогенез эпилепсии .....	30
1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний). ....	37
1.3.1. Эпидемиология эпилепсии.....	37
1.3.2. Эпидемиология эпилептического статуса. ....	38
1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем .....	38
1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	40
1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	46
1.6.1. Клиническая картина основных типов эпилептических приступов. ....	46
1.6.2. Клиническая картина симптоматических фокальных эпилепсий (СФЭ).....	46
1.6.2.1. Симптоматическая височная эпилепсия (СВЭ). ....	47
1.6.2.2. Симптоматическая лобная эпилепсия (СЛЭ) .....	49
1.6.2.3. Симптоматическая теменная эпилепсия (СТЭ).....	50
1.6.2.4. Симптоматическая затылочная эпилепсия (СЗЭ).....	51
1.6.2.5. Синдром (энцефалит) Кожевникова–Расмуссена и эпилепсия Кожевникова.....	52
1.6.3. Идиопатические (генетические, самоограниченные) фокальные эпилепсии с началом в детском возрасте. Клиническая картина.....	54
1.6.3.1. Синдром Панайотопулоса .....	54

1.6.3.2. Детская эпилепсия с центрo-темпoральными спайками (роландическая эпилепсия).....	55
1.6.3.3. Детская затылочная эпилепсия тип Гасто .....	57
1.6.4. Эпилептические синдромы детского возраста, генерализованные (клиническая картина)	58
1.6.4.1. Фебрильные приступы (ФП). Фебрильные приступы плюс .....	58
1.6.4.2. Эпилепсия с миоклоническими абсансами (синдром Тассинари) .....	60
1.6.4.3. Эпилепсия с миоклонически – атоническими приступами (синдром Дузе) .....	61
1.6.4.4. Детская абсансная эпилепсия (ДАЭ).....	62
1.6.4.5. Электrokлинические синдромы детства (кроме идиопатических фокальных эпилепсий и эпилептических энцефалопатий) .....	63
1.6.4.6. Эпилептические энцефалопатии.....	68
1.6.5. Эпилептические синдромы подросткового и взрослого возраста, генерализованные. Клиническая картина. ....	75
1.6.5.1. Юношеская абсансная эпилепсия (ЮАЭ). ....	75
1.6.5.2. Юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ) – синдром Янца.....	76
1.6.5.3. Эпилепсия с изолированными генерализованными судорожными приступами (ЭГСП)	77
1.6.6. Дифференциальная диагностика эпилепсии. ....	78
1.6.7. Эпилептический статус (раздел на доработке) .....	83
1.6.8. Психиатрическая коморбидная патология при эпилепсии. ....	86
1.6.8.1. Депрессии у пациентов с эпилепсией. ....	86
1.6.8.2. Тревожные расстройства у пациентов с эпилепсией.....	87
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	88
2.1. Жалобы и анамнез.....	89
2.2. Физикальное обследование.....	91
2.3. Лабораторные диагностические исследования .....	93
2.4. Инструментальные диагностические исследования.....	97
2.4.1. Электроэнцефалография.....	97
2.4.2. Длительный видео-ЭЭГ мониторинг. ....	101
2.4.3. Показания для проведения видео-ЭЭГ мониторинга у детей.....	102
2.4.4. Магнитно-резонансная томография .....	108
2.4.5. Рентгеновская компьютерная томография .....	112

2.4.6 Позитронно-эмиссионная томография.....	113
2.5. Иные диагностические исследования .....	114
2.5.1. Диагностика моногенных вариантов идиопатических эпилепсий.....	114
2.5.2. Особенности клинических проявлений наследственных болезней обмена, сопровождающихся судорогами.....	114
2.5.3. Особенности клинических проявлений хромосомных синдромов, сопровождающихся судорогами.....	116
2.5.4. Способы диагностики хромосомных синдромов, сопровождающихся судорогами. ....	117
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения .....	122
3.1. Медикаментозное лечение .....	122
3.1.1. Общая часть. Взрослые.....	122
3.1.1.1. Лечение впервые диагностированной эпилепсии.....	122
3.1.1.1.1. Лечение впервые диагностированной фокальной эпилепсии (с фокальными приступами с/без нарушения сознания, билатеральными тонико-клоническими с фокальным дебютом).....	123
3.1.1.1.2. Лечение впервые диагностированной генерализованной эпилепсии (генерализованных приступов).....	128
3.1.1.2. Лечение фармакорезистентной эпилепсии .....	130
3.1.1.2.1. Лечение фармакорезистентной фокальной эпилепсии (с фокальными приступами с/без нарушения сознания, билатеральными тонико-клоническими с фокальным дебютом).....	130
3.1.1.2.2. Лечение фармакорезистентной генерализованной эпилепсии (генерализованных приступов).....	131
3.1.1.3. Лечение при неуточненной форме эпилепсии (недифференцированных приступах) ..	132
3.1.2. Медикаментозное лечение эпилепсии у детей.....	133
3.1.3. Медикаментозная терапия эпилепсии во время беременности. ....	147
3.1.4. Эпилептический статус (раздел в доработке).....	149
3.2. Нейрохирургическое лечение .....	158
3.3. Психофармакотерапия коморбидных психических расстройств при эпилепсии.....	168
3.4. Паллиативная медицинская помощь.....	171
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.....	172

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики .....	174
6. Организация оказания медицинской помощи .....	175
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....	178
Список литературы.....	180
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	197
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций .....	206
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	208
Приложение Б. Алгоритмы действий врача .....	214
Приложение В. Информация для пациента .....	215
Приложение Г1-ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	219
Приложение Г1 .....	219
Приложение Г2 .....	221
Приложение Г3 .....	221
Приложение Г4 .....	222

## Список сокращений

АТФ – Аденозинтрифосфат

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ДАЭ – детская абсансная эпилепсия

ИГЭ – идиопатическая генерализованная эпилепсия

МВЭ - медиальная височная эпилепсия

ФКД – фокальная кортикальная дисплазия

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат

ЦНС – центральная нервная система

ЧМТ – черепно-мозговая травма

ЭЭГ - электроэнцефалография

ЮАЭ – ювенильная абсансная эпилепсия

ЮМЭ – ювенильная миоклоническая эпилепсия

AMPA – тип ионотропного рецептора глутамата (от англ. **A-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionic Acid** – название специфического агониста рецептора)

BDNF – нейротрофический фактор мозга (от англ. **Brain-Derived Neurotrophic Factor**)

CACNA1A – ген, кодирующий альфа-1a субъединицу потенциал-зависимого кальциевого ионотропного канала P/Q типа (от англ. **Calcium Channel, Voltage-Dependent, P/Q Type, Alpha-1a Subunit**)

CHRNA4 – ген, кодирующий альфа-4 субъединицу холинергического никотинового ионотропного рецептора (от англ. **Cholinergic Receptor, Neuronal Nicotinic, Alpha Polypeptide 4**)

CHRN2 – ген, кодирующий бета-2 субъединицу холинергического никотинового ионотропного рецептора (от англ. **Cholinergic Receptor, Neuronal Nicotinic, Beta Polypeptide 2**)

CLCN2 – ген, кодирующий хлорный потенциал-зависимый ионный канал типа 2 (от англ. **Chloride Channel 2**)

CRMP-5 - collapsing response mediator protein 5, белок-медиатор коллапсинового ответа 5

ENFL1, ENFL3 - эпилепсия с ночными лобными приступами типа 1 и типа 3 (от англ. **Epilepsy, Nocturnal Frontal Lobe, 1; 3**)

GABA<sub>A</sub> – тип А ионотропного рецептора гамма-аминомасляной кислоты (от англ. **Gamma-Aminobutyric Acid**)

GABA<sub>B</sub> - тип В ионотропного рецептора гамма-аминомасляной кислоты (от англ. **Gamma-Aminobutyric Acid**)

GABA<sub>A</sub>R – gamma-aminobutyric acid type A receptor, рецепторы гамма-аминомасляной кислоты типа А

GABRA1 – ген, кодирующий альфа-1 субъединицу ионотропного рецептора ГАМК типа А (от англ. Gamma-Aminobutyric Acid Receptor, Alpha-1)

GABRG2 – ген, кодирующий гамма-2 субъединицу ионотропного рецептора ГАМК типа А (от англ. Gamma-Aminobutyric Acid Receptor, Gamma-2)

GAD65 – glutamic acid decarboxylase, декарбоксилаза глутаминовой кислоты 65

GEFS+ – генерализованная эпилепсия с фебрильными судорогами Плюс (от англ. Generalized Epilepsy With Febrile Seizures Plus)

ILAE – International League Against Epilepsy, Международная противоэпилептическая лига

LEATs – long-term epilepsy associated tumors, опухоли, ассоциированные с длительно присутствующей эпилепсией

LGI1 - leucine-rich glioma-inactivated protein 1, богатый лейцином инактивируемый глиомой протеин 1

KCNA1 – ген, кодирующий потенциалзависимый калиевый ионотропный канал, подсемейство А, тип 1 (от англ. Potassium Channel, Voltage-Gated, Shaker-Related Subfamily, Member 1)

KCND2 – ген, кодирующий калиевый потенциалзависимый ионотропный канал, подсемейство D, тип 2 (от англ. Potassium Voltage-Gated Channel, Shal-Related Subfamily, Member 2; KCND2)

KCNMA1 – ген, кодирующий альфа-1 субъединицу калиевого кальций-активируемого ионного канала, подсемейства М (от англ. Potassium Channel, Calcium-Activated, Large Conductance, Subfamily M, Alpha Member 1)

KCNQ2, KCNQ3 – гены, кодирующие калиевые потенциал-зависимые ионные каналы, подсемейство Q, типы 2 и 3 (от англ. Potassium Channel, Voltage-Gated, KQT-Like Subfamily, Member 2)

NMDA - тип ионотропного рецептора глутамата (от англ. N-Methyl-D-Aspartic Acid – название специфического агониста рецептора)

SCN1A – ген, кодирующий альфа-1 субъединицу натриевого потенциал-зависимого ионного канала (Sodium Voltage-Gated Channel, Alpha Subunit 1, сокращенное название от англ. Sodium Channel, Neuronal Type 1, Alpha Subunit)

SCN2A – ген, кодирующий альфа-2 субъединицу натриевого потенциал-зависимого ионного канала (Sodium Voltage-Gated Channel, Alpha Subunit 2, сокращенное название гена от англ. Sodium Channel, Neuronal Type 2, Alpha Subunit)

SCN1B – ген, кодирующий бета-1 субъединицу натриевого потенциал-зависимого ионного канала (Sodium Voltage-Gated Channel, Beta Subunit 1, сокращение гена от англ. Sodium Channel, Neuronal Type 1, Beta Subunit)



## Термины и определения

Абсанс – это разновидность генерализованного эпилептического припадка: 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 – это 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 [1]. Абсанс атипичный – разновидность абсанса, простого или сложного, выделенного на основании ЭЭГ показателей: спайк-волновые разряды менее 3 Гц, допустима и большая частота. [Карлов, Айвазян 2020].

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

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

Абсанс субклинический – это абсанс, длящийся слишком короткое время (1-2 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.

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 – непроизвольная двигательная активность, более или менее координированная и адаптированная. Обычно проявление фокального припадка. 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 – преходящий амавроз, являющийся проявлением приступа затылочной эпилепсии. Может быть как семиотикой самого припадка, так и симптомом постиктального выпадения.

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

Аура - внезапный субъективный феномен, специфичный для конкретного пациента, который может предшествовать приступу.

Бессознательный - термин «бессознательный» может использоваться в качестве сокращенного термина «нарушение сознания».

Билатеральные тонико-клонические припадки с фокальным началом - тип припадков 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 припадок - вовлекающий левую и правую стороны, хотя проявления билатеральных приступов могут быть как симметричными, так и асимметричными.

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

Версивный припадок - 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 припадок - взрывы смеха или хихиканья, обычно без соответствующего аффективного фона.

Гелолепсия – эпилепсия смеха.

Генерализованный припадок - первоначально возникающий одномоментно, с быстрым вовлечением билатерально расположенных нейросетевых структур.

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

Гипсаритмия – ЭЭГ-паттерн медленной высокоамплитудной активности, характерной для синдрома Веста.

Дакристический припадок - приступ плача, не обязательно связанный с эмоциональными проявлениями.

Джексоновский припадок - традиционный термин, обозначающий распространение клонических подергиваний унилатерально через смежные части тела.

Дистонический припадок – приступ с устойчивыми сокращениями как синергических, так и антагонистических мышц, вызывающих атетоидные или скручивающие движения, которые могут формировать неестественные позы.

Заторможенность поведенческих реакций - заторможенность или пауза в деятельности, застывание, неподвижность, свойственная приступам с заторможенностью поведенческих реакций.

Иктальный – от английского *ictus* – приступ: связанный с припадком.

Интериктальный – межприступный (см. иктальный).

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

Когнитивный припадок - 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 судорог или парестезий при джексоновском, то есть соматомоторном или соматосенсорном припадке, по новой терминологии – фокальном моторном или немоторном припадке.

Миоклонико-атонический - генерализованный тип припадков 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 ювенильной миоклонической эпилепсии.

Миоклонический припадок - 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 сек., как правило, с девиацией глаз вверх, длящееся как правило <10 сек., 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».

Нарушенное сознание («impaired awareness») - смотри «сознание (awareness)». Ослабленное или утраченное сознание является признаком фокальных судорог с нарушением сознания, ранее называвшихся сложными парциальными приступами.

Неклассифицированный припадок - 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 припадок - фокальный или генерализованный приступ, при которых не проявляется двигательная (моторная) активность.

Неподвижность - смотри «заторможенность поведенческих реакций».

Нистагм эпилептический – окулоклонический эпилептический припадок.

Обморок судорожный – классический пример вторичного вовлечения мозга в припадок вследствие экстрацеребральной патологии, чаще всего кардиогенной. Судорожный компонент является проявлением глубокого обморока. Он требует дифференциального диагноза с эпилептическим припадком. 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. Показана возможность коморбидности по эпилепсии и обморокам кардиоингибиторного и вазодепрессорного типа.

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 очаг.

Паралич Годда – синоним термина послеприпадочный 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, характеризуясь в целом патогномичными эпилептическими паттернами – спайк, медленный спайк (острая волна), комплекс спайк-волна. Чаще используется синоним электрографический эпилептический разряд.

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

Припадок – приступ 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) припадки эпилептической природы, вызываемые чрезмерными разрядами нейронных популяций;
- б) церебральные припадки аноксического, и анокси-ишемического генеза;
- в) церебральные припадки токсического происхождения (столбняк, стрихнин и др.);

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

д) церебральные припадки аутоиммунной природы; е) церебральные припадки гипнической природы (нарколептические, каталептические);

ж) психогенные неэпилептические приступы (Fisher R. S. et al., 2017 a, b), или – на языке психиатров – конверсионные приступы;

з) церебральные приступы неопределенного или сложного происхождения, при которых действующими являются несколько факторов. (Примечание: каталептические и нарколептические припадки являются исключением, их принадлежность к гипнотическим есть результат их связи со сном и, возможно, с участием в реализации некоторых общих механизмов. Краткое определение припадка см. припадок (Глоссарий МПЭЛ 2017)).

Припадок (Глоссарий ИАЕ 2017) - преходящее появление признаков и/или симптомов, связанных с аномальной избыточной или синхронной активностью нейронов в головном мозге.

Припадок 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 припадка: автоматизмы более сложны, проходят на фоне помраченного сознания.

Припадок аутоиндуцированный – редкая разновидность эпилептического припадка, произвольно вызываемая самим больным.

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

Припадок большой эпилептический, припадок grand mal (большой судорожный припадок). В условиях первичного амбулаторного приема как врачи, так и пациенты до настоящего времени пользуются этим термином для дальнейшей ориентации разграничения генерализованного судорожного припадка от других приступов. (см. Глоссарий МПЭЛ 2017).

Припадок 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».

Припадок версивный эпилептический – приступ поворота (версии) 1) глазных яблок клонического характера – окуло-клонический эпилептический припадок, эпилептический нистагм; 2) то же тонического характера – глагодвигательный эпилептический припадок;

3) глаз, головы и туловища – адверсивный эпилептический припадок; 4) то же с последующим вращением туловища вокруг своей оси – вращательный эпилептический припадок.

Припадок генерализованный эпилептический – эпилептический припадок, 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 припадки (тонико-клонические, клонико-тонико-клонические, тонические, двусторонние массивные эпилептические миоклонии) и бессудорожные (абсансы простые и сложные) атонические припадки; 2) электроэнцефалографически: двусторонними синхронными и симметричными разрядами эпилептического припадка. Эти припадки, 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 припадка.

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

Припадок дисмнестический – разновидность фокального эпилептического припадка, 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 припадки, панорамное видение.

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

Припадок ипсиверсивный эпилептический – разновидность версивного эпилептического припадка, характеризующегося поворотом в сторону полушария, в котором находится эпилептический очаг.

Припадок катамениальный эпилептический – припадок, возникающий в определенную фазу менструального цикла, в прежнем понимании – припадок в дни

менструации или следующие после нее дни. Синоним – менструальный эпилептический припадок.

Припадок малый эпилептический, припадок *petit mal* – бессудорожный генерализованный эпилептический припадок. Также термин, используемый до сих пор на первичном амбулаторном приеме врачами и пациентами для ориентировочного разграничения любого другого припадка с большим судорожным припадком.

Припадок окулоклонический - см. версивный эпилептический припадок.

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

Припадок произвольно вызванный эпилептический – синоним термина припадок аутоиндуцируемый эпилептический.

Припадок прокурсивный (лат *procursum* – выбегать вперед) эпилептический – вариант фокального эпилептического припадка, характеризующегося пропульсивными автоматизмами (ходьба, бег вперед, несмотря на препятствия) на фоне измененного сознания.

Припадок рефлекторный эпилептический – разновидность эпилептического припадка, вызываемого всегда определенными стимулами: 1) испугом, 2) элементарными сенсорными стимулами и 3) мышлением. См. эпилепсия рефлекторная.

Припадок с «позой фехтовальщика» - тип фокального моторного с вытягиванием одной руки и сгибанием в локте другой, имитирующий фехтование. Также называется «припадком дополнительной моторной зоны».

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

Припадок фебрильный – припадок, возникающий при подъеме температуры.

Припадок эпилептический – припадок, возникающий в результате чрезмерных нейронных разрядов. В соответствии с их клинико-электроэнцефалографической характеристикой различают генерализованные эпилептические припадки, фокальные эпилептические припадки, односторонние эпилептические припадки и билатеральные тонико-клонические припадки с фокальным началом, а также неклассифицированные эпилептические припадки.



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

Психоз эпилептический – термин, обозначающий психотические проявления у больных 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 припадков 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 припадков 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 возраст-зависимыми эпилептическими синдромами, либо при отсутствии эпилептических приступов в течение 10 лет у пациентов, в том числе не использовавших противоэпилептические препараты (ПЭП) за последние 5 лет.

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

Разряд межприпадочный эпилептический (электроэнцефалографический) – электроэнцефалографический эпилептический разряд, регистрируемый у больных эпилепсией в промежутках между припадками. 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 сек, постепенно замедляющийся и возрастающий по амплитуде. Этот ритм, который генерализуется по всему скальпу, является электрографическим коррелятом тонической фазы тонико-клонических судорожных припадков, самих тонических припадков и некоторых атипичных абсансов. Синоним: рекрутирующий ритм.

Сенсорный припадок - субъективно воспринимаемое ощущение, не вызванное соответствующими стимулами во внешнем мире.

Синдром гемиконвульсии – гемиплегии - эпилепсии – синдром гемиконвульсии – гемиплегии, через некоторое время осложненный возникновением на той же стороне фокальных судорог или гемисудорог. Синоним: гемиплегическая эпилепсия.

Синдром гемиконвульсии – гемиплегии. Обычно синдром наблюдается в раннем детском возрасте, характеризуется приступом односторонних судорог с последующим развитием на стороне судорог проходящей или стойкой гемиплегии.

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 детский – очень кратковременный эпилептический припадок, наблюдающийся у младенцев, страдающих энцефалопатией, характеризующийся также задержкой развития и патогномичным ЭЭГ-паттерном – гипсаритмией. См. синдром Веста, спазм эпилептический.

Спазм рыдания – аноксоасфиксический припадок у младенцев, приобретающий клинические и электроэнцефалографические особенности липотимии, обморока или судорожного обморока, сопровождающийся заметным цианозом. Механизм связан с нарушением под влиянием рыданий биомеханики дыхания, легочной вентиляции с развитием асфиксии.

Статус эпилептический – состояние пролонгированного припадков или повторяющихся припадков, в интервалах между которыми состояние больного не возвращается к исходному. Это результат отказа механизмов, ответственных за прекращение, либо инициация механизмов, ведущих к аномально пролонгированным припадкам 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: 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.

Типичный абсанс - внезапное начало, прерывание текущей активности, отсутствующий взгляд, возможна кратковременная девиация глаз. Обычно пациент не реагирует на обращение к нему. Продолжительность – от нескольких до 30 секунд с очень быстрым восстановлением. ЭЭГ демонстрирует генерализованные эпилептиформные разряды во время приступа (хотя метод не всегда доступен). Абсанс по определению является приступом с генерализованным дебютом. Термин не является синонимом «отсутствующего взгляда», который также может встречаться при судорожных приступах.

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

Тонический припадок - устойчивое нарастающее сокращение мышц продолжительностью от нескольких секунд до нескольких минут.

Фокальный припадок - возникающий в нейросетевых структурах, ограниченных одним полушарием. Он может быть локализован или иметь более широкое распространение. 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 припадки и кома.

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

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).

Эпилепсия – хроническое заболевание головного мозга различной этиологии, характеризующееся повторными припадками, возникающими в результате чрезмерных нейронных разрядов (эпилептические припадки) и сопровождающееся разнообразными клиническим и параклиническими симптомами (Гасто А., 1975). Эпилепсия – заболевание мозга, характеризующееся стойким предрасположением к генерированию эпилептических припадков 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 припадка. Эпилепсия – заболевание головного мозга, определяемая любым из следующих условий: (1) по крайней мере, два неспровоцированных (или рефлекторных) припадков, с интервалом  $>24$  ч; (2) один неспровоцированный (или рефлекторный) припадок и вероятность повторения приступов, близкая к общему риску рецидива ( $\geq 60\%$ ) после двух спонтанных припадков, в последующие 10 лет; (3) диагноз эпилептического синдрома. ( $\geq 60\%$  - следует трактовать как высокую вероятность рецидива) [2].

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

Эпилепсия генетическая – результат известной или предполагаемой генетической мутации, при которой припадки 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 припадками, 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, возникшая в результате инфекции. Наряду с некоторыми повсеместно распространенными инфекциями, например респираторными, в

мире существуют эндемичные районы по некоторым видам инфекций. В частности, по клещевой инфекции, церебральной малярии, цистицеркозу и др.

Эпилепсия метаболическая – разновидность симптоматической эпилепсии, возникающей в результате метаболических нарушений: витаминов и электролитов, например, пиридоксина (пиридоксинемия), кальция (гипокальциемия), биотина, фолиевой кислоты и витамина В12; аминокислот, в частности, ацидемии – D-глюконовая ацедемия, пропионовая ацедемия, дефицит сульфитоксидазы, дефицит фруктозо-1-6-дифосфатазы а также аминокислотопатии (фенилкетонурия) и др.; углеводного, в частности, гипогликемия; жирового, например, липоидоз; водно-электролитного (эксикоз) и других (болезнь Менкеса, болезнь Краббе, митохондральные болезни). Однако это происходит лишь у субъектов с предрасположением к эпилепсии.

Эпилепсия миоклоническая – термин, относящийся к формам эпилепсии, где миоклонии являются единственным 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. припадок рефлекторный эпилептический.

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

Эпилепсия фокальная, характеризующаяся клинически очаговыми проявлениями 1) в припадке, даже если он имеет генерализованный судорожный характер – вторично генерализованный припадок, или, согласно Глоссарию МПЭЛ 2017, билатеральный тонико-клонический припадок с фокальным в начале, 2) в межприступном периоде – соответствующими топике очагового поражения мозговой коры, 3) этиологией, обычно

связанной с органическим поражением мозга; электроэнцефалографически 1) в припадке эпилептическими разрядами припадка, 2) в межприступном периоде эпилептиформными разрядами. И те и другие имеют очаговое расположение или выраженный фокальный акцент.

Эпилептические спазмы – припадок с внезапным сгибанием, разгибанием или чередование 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 в младенчестве являются наиболее известной формой, однако они могут возникать в любом возрасте.

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

Эпилептогенный – способный вызвать эпилептический припадок. 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.

## **1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)**

### **1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

#### **1.1.1. Определение эпилепсии.**

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

#### **1.1.2. Определение эпилептического статуса.**

**Эпилептический статус** – состояние пролонгированного припадков или повторяющихся припадков, в интервалах между которыми состояние больного не возвращается к исходному. Это результат отказа механизмов, ответственных за прекращение, либо инициация механизмов, ведущих к аномально пролонгированным припадкам 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: 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 [3].

### **1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

#### **1.2.1. Этиология эпилепсии**

В соответствии с Классификацией эпилепсий Международной противоэпилептической Лиги (International League Against Epilepsy, ILAE) 2017 года [4], по этиологическому принципу различают следующие формы эпилепсий:

- структурные;
- генетические;
- инфекционные;
- метаболические;
- иммунные;

- неизвестные.

Определение этиологии эпилепсии играет решающую роль в выборе тактики ведения и лечения пациента. В ряде случаев у пациента может быть сочетание нескольких этиологических факторов, например, структурного и генетического. В.А. Карлов рекомендует рассматривать этиологические факторы как факторы риска эпилепсии, которые могут быть реализованы только при наличии наследственного предрасположения [5].

**Структурные эпилепсии.** Подтверждённой структурной причиной эпилепсии считают изменения головного мозга, которые могут быть выявлены с помощью методов нейровизуализации и которые в совокупности с клиническими и нейрофизиологическими данными позволяют с высокой долей вероятности предположить их связь с возникновением эпилептических приступов [4]. Связанные с эпилепсией структурные изменения могут быть приобретёнными (например, вследствие черепно-мозговой травмы или внутриутробной инфекции) или генетически обусловленными (например, нарушения развития коры). У отдельных пациентов возможно сочетание различных потенциально эпилептогенных структурных изменений головного мозга (например, склероза гиппокампа и фокальной кортикальной дисплазии).

**Склероз гиппокампа** является самым частым структурным изменением головного мозга у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией [6]. На магнитно-резонансной томографии склероз гиппокампа характеризуется уменьшением объёма гиппокампа, усилением сигнала на T2-взвешенных изображениях, а также нарушением своей внутренней архитектуры [7]. Патоморфологически эксперты ILAE выделяют три типа склероза гиппокампа в зависимости от вовлечения различных анатомических сегментов гиппокампа: наиболее часто встречаемый тип 1 предполагает наличие склероза в той или иной степени во всех сегментах (от CA1 до CA4), тип 2 – преимущественное вовлечение в патологический процесс сегмента CA1 и тип 3 – преимущественное поражение CA4 сегмента [8]. В отдельный тип выделяют изменения гиппокампа по типу глиоза без патогистологических признаков склероза (т.е. без уменьшения числа нейронов), однако его клиническая значимость остаётся объектом изучения [8]. Склеротические изменения нервной ткани могут распространяться на соседние структуры за пределами гиппокампа, например, на миндалевидное тело и парагиппокампальную извилину [7].

Склероз гиппокампа зачастую сопровождается интериктальной эпилептиформной активностью на электроэнцефалограмме, исходящей из данной области. Оперативное вмешательство на височной доле у пациентов со склерозом гиппокампа в 2/3 случаев



приводит к освобождению от приступов с нарушением сознания как минимум в течение года [7].

Тем не менее, открытым остаётся вопрос, является ли склероз гиппокампа непосредственной причиной или следствием иного этиологического фактора эпилепсии. Так, склероз гиппокампа может сопровождаться другими структурными изменениями головного мозга, такими как фокальная кортикальная дисплазия, высокодифференцированные опухоли или сосудистые мальформации [7]. Известно также, что гиппокамп может претерпевать структурные изменения в результате продолжительной эпилептической активности во время эпилептического статуса, а также после черепно-мозговой травмы или воспаления [6].

**Фокальная кортикальная дисплазия (ФКД)** представляет собой участок мальформации коры головного мозга, который может иметь различные размеры и локализацию. Локальные изменения коры могут проявляться изменениями самих клеток коры (например, цитомегалия нейронов, баллонные клетки), аномальным их расположением (гетеротопии нейронов в слоях неокортекса или в подкорковом белом веществе), а также дезорганизацией коры и полимикрогирией. Эксперты ILAE выделяют три типа ФКД [9,10].

Тип I характеризуется в первую очередь аномальной ламинацией неокортекса в виде: нарушения радиальной миграции клеток с образованием «микроколонн» нейронов (тип Ia), нарушения шестислойного строения коры и нечёткости границы серого и белого вещества (тип Ib) или их сочетанием (тип Ic). Для ФКД I типа не характерно наличие морфологически изменённых клеток, но могут присутствовать незрелые клетки малого диаметра или гипертрофические пирамидные клетки с нормальной морфологией вне 5 слоя коры. Поскольку плотность серого вещества значимо не изменяется, ФКД I типа в большинстве случаев не удаётся выявить методами нейровизуализации.

Тип II характеризуется, помимо грубого нарушения послойного строения коры, наличием дисморфических нейронов большого диаметра. ФКД II типа дополнительно разделяют на подтипы в зависимости от отсутствия (тип IIa) или наличия (тип IIb) баллонных клеток. ФКД II типа, особенно IIb типа, чаще можно выявить с помощью магнитно-резонансной томографии по таким признакам как локальное утолщение коры, нечёткость границы серого и белого вещества, изменение сигнала от серого и подкоркового белого вещества, а также нарушения строения борозд и извилин.

Тип III определяется как сочетание нарушения ламинации коры и иных значимых структурных изменений той же или соседней области головного мозга, а именно: склероза

гиппокампа (тип IIIa), опухоли (тип IIIb), сосудистой мальформации (тип IIIc), других структурных изменений (тип IIId).

ФКД часто ассоциирована с наличием у пациента эпилептических приступов и сопровождается, особенно ФКД II типа, интериктальной эпилептиформной активностью на электроэнцефалограмме, совпадающей по локализации с областью структурных изменений коры [10]. ФКД как правило не приводит к клинически значимому неврологическому дефициту, проявляясь исключительно эпилептическими приступами, семиология которых зависит от локализации поражения. Приступы могут дебютировать в любом возрасте и зачастую резистентны к медикаментозной терапии [9].

**Опухоли мозга** практически любой разновидности могут являться причиной развития судорожных приступов при условии сдавления или вовлечения в патологический процесс коры головного мозга. Примерами могут служить менингеома или диффузная инфильтративно растущая глиома. В отдельную группу выделяют доброкачественные опухоли, ассоциированные с длительно присутствующей, фармакорезистентной эпилепсией – «long-term epilepsy associated tumors» (LEATs): к ним относятся в первую очередь ганглиоглиома и дисэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль, а также более редкие варианты, такие как, например, ангиоцентрическая глиома, изоморфная диффузная глиома, папиллярная глионейрональная опухоль [11,12]. Для группы LEATs характерны дебют эпилепсии в молодом возрасте (чаще до 13 лет) и височно-долевая локализация опухоли в большинстве случаев [11,12]. Появление опухолей группы LEATs связывают с нарушением развития мозга на ранних этапах, что объясняет их частую ассоциацию с кортикальными дисплазиями [12]. Остаётся неясным, что именно является причиной стойкой предрасположенности к возникновению эпилептических приступов и резистентности к противоэпилептическим препаратам – непосредственно опухоль или изменения прилежащей мозговой ткани [11].

**Черепно-мозговая травма** является наиболее частой причиной приобретённой структурной эпилепсии. Приступы, возникшие в течение первых 24 часов после травмы, называют немедленными, а в течение 2-7 суток – ранними; они являются острыми приступами, спровоцированными травмой. Приступы, возникшие после 7 суток, называют поздними, их считают неспровоцированными эпилептическими приступами, т.е. проявлением эпилепсии [13,14].

Вероятность развития эпилепсии после черепно-мозговой травмы, по данным разных исследований, варьирует от 5 до 42% в зависимости от выборки и времени наблюдения [13]. Посттравматическая эпилепсия более чем в 90% случаев развивается в течение первых двух лет [14]. По прошествии 5 лет риск развития заболевания значительно

снижается (<1%), но вероятность развития неспровоцированных приступов сохраняется в течение 10 и даже 30 лет после черепно-мозговой травмы [13].

Факторами риска развития посттравматической эпилепсии являются тяжёлая черепно-мозговая травма, множественные ушибы головного мозга, повреждение твёрдой мозговой оболочки, вдавленный перелом черепа, внутричерепное кровоизлияние и потеря сознания или амнезия длительностью более суток. Наличие ранних посттравматических приступов также может увеличивать риск развития эпилепсии [14].

Медикаментозная противоэпилептическая терапия может быть эффективна, но не во всех случаях удаётся достичь ремиссии [13]. Часто, примерно в 1/3 случаев посттравматической эпилепсии, на магнитно-резонансной томографии кроме посттравматических изменений выявляется также склероз гиппокампа [14].

**Инсульт** является одной из основных причин эпилепсии среди лиц старшего возраста. В зависимости от времени, прошедшего с момента инсульта, приступы разделяют на ранние, возникшие в течение первых 7 суток, и поздние, возникшие после 7 суток. Ранние считают острыми приступами, спровоцированными локальными метаболическими изменениями, и потому не являющимися непосредственным проявлением эпилепсии. При этом, наличие ранних приступов увеличивает риск развития эпилепсии у пациента в дальнейшем. Поздние приступы, наоборот, считают проявлением приобретённой предрасположенности головного мозга к возникновению эпилептических приступов, т.е. проявлением эпилепсии [15,16].

Распространённость постинсультной эпилепсии достигает 12-15 %, по данным разных исследований, но различается в зависимости от методологии исследования и длительности наблюдения [16,17]. Помимо наличия ранних приступов, факторами риска развития постинсультной эпилепсии являются возраст до 65 лет, гипонатриемия, злоупотребление алкоголем в анамнезе, геморрагический тип инсульта, вовлечение коркового вещества, височно-долевая локализация поражения, а также тяжёлый неврологический дефицит в дебюте инсульта [15,16]. Фокальная эпилептиформная активность на электроэнцефалограмме также является прогностическим фактором развития постинсультной эпилепсии [15].

Эпилептические приступы, ассоциированные с инсультом, в большинстве случаев поддаются медикаментозному контролю, однако до 25% пациентов не достигают ремиссии [15]. Эффективность профилактического назначения противоэпилептических препаратов в настоящее время не доказана [16].

**Инфекционные эпилепсии.** Под инфекционной этиологией эпилепсии понимают известную инфекцию, ключевым проявлением которой являются приступы. Эпилепсия в

данном случае возникает вследствие нейроинфекции и характеризуется формированием стойкой предрасположенности мозга к возникновению приступов, а не только судорожными приступами в остром периоде инфекционного заболевания. Обусловленные нейроинфекцией изменения головного мозга также могут быть структурными [4].

Примерами нейроинфекций, способных привести к развитию эпилепсии, являются клещевой энцефалит, вирус Зика, цитомегаловирусная инфекция, вирус иммунодефицита человека, туберкулёз. К инфекционным эпилепсиям относят также эпилепсии, развивающиеся при инвазионных заболеваниях, например, при цистицеркозе, токсоплазмозе, эхинококкозе [4].

**Иммунные эпилепсии.** Причиной иммунной эпилепсии считают иммунное расстройство, основным проявлением которого являются приступы и которое непосредственно приводит к развитию эпилепсии [4]. В большинстве случаев данным иммунным расстройством является аутоиммунный процесс, триггером которого служат онкологическое заболевание или инфекция, в том числе вирусный энцефалит [18]. Приступы возникают в результате аутоиммунного энцефалита, зачастую могут быть первым, преобладающим или даже единственным его проявлением и возникают с частотой от 33% до 100% случаев в зависимости от антигена [19]. Однако, далеко не всегда аутоиммунный энцефалит приводит к развитию эпилепсии как хронического заболевания, и часто приступы прекращаются после завершения острого периода болезни, который может длиться несколько месяцев. Таким образом, диагноз эпилепсии рекомендуют подтверждать после длительного наблюдения пациента с продолжающимися приступами, например, в течение 12 месяцев [19].

Различают аутоиммунные энцефалиты, характеризующиеся наличием антител: (1) к поверхностным клеточным антигенам, (2) к внутриклеточным антигенам (опосредован Т-клеточным иммунитетом). В первом случае риск формирования стойкой предрасположенности к возникновению эпилептических приступов после разрешения энцефалита как правило низкий, за исключением анти-LGI1 и анти-GABA<sub>A</sub>R энцефалитов. Во втором случае вероятность развития эпилепсии в исходе энцефалита, напротив, высокая. Примерами энцефалитов с антителами к внутриклеточным антигенам являются некоторые паранеопластические энцефалиты (анти-Hu, анти-Yo, анти-CRMP-5) и анти-GAD65 энцефалит [18,19].

### **Генетические причины возникновения эпилепсий.**

Наследственные эпилепсии - группа генетически гетерогенных заболеваний, возникающих в результате мутаций в генах или количественных или структурных перестройках хромосом. В зависимости от этиологии можно выделить три основные группы наследственных эпилепсий: моногенные заболевания и синдромы, хромосомные синдромы и мультифакторные эпилепсии. Существует несколько групп моногенных заболеваний, в структуре симптомокомплекса которых отмечаются судороги: изолированные моногенные эпилепсии, моногенные синдромы и пороки развития мозга, дегенеративные заболевания нервной системы, наследственные болезни обмена веществ. В настоящее время идентифицировано более 700 генов, мутации в которых приводят к возникновению моногенных судорог [20].

Изолированные моногенные эпилепсии включают группы: ранних эпилептических младенческих энцефалопатий, миоклонус-эпилепсий детского и юношеского возраста, генерализованных эпилепсий с фебрильными судорогами плюс, доброкачественных фебрильных судорог височных и лобных эпилепсий. Каждая из этих групп насчитывает несколько генетических вариантов, обусловленных мутациями в отдельных генах [21].

Возникновение эпилепсий наблюдается также у больных с количественными и структурными перестройками хромосом. Идентифицировано несколько сотен хромосомных синдромов, сопровождающихся судорогами.

Значительная доля заболеваний приходится, также, на мультифакторные эпилепсии, возникающие при совместном действии наследственных факторов и факторов внешней среды. Наследственные факторы, в виде полиморфизмов в нескольких генах, формируют предрасположенность к возникновению судорог, которая реализуется под действием факторов внешней среды (травмы, инфекции, стресс и др.).

Установление этиологического фактора наследственного заболевания или синдрома, в большинстве случаев, является сложной задачей, так как требует использования различных биохимических и молекулярно-генетических методов исследования. Однако обнаружение гена или хромосомной перестройки, ответственных за их возникновение необходимо не только для уточнения диагноза, определения характера течения заболевания и эффективности его терапевтической коррекции, но и для расчета риска рождения больного ребенка в отягощенной семье и планирования профилактических мероприятий [22].

### **Особенности клинических проявлений идиопатических и синдромальных вариантов моногенных эпилепсий.**

Предположить наличие моногенного варианта идиопатических эпилепсий возможно в следующих случаях:

- наличие нескольких членов семьи, страдающих эпилепсией
- отсутствие провоцирующего фактора возникновения судорог (инфекции, травмы и др)
- фармакорезистентность судорог
- отсутствие значимой очаговой неврологической симптоматики у пациентов с судорогами

В большинстве случаев у пациентов с моногенными вариантами эпилепсий судороги возникают после периода нормального психо-моторного развития, однако, в ряде случаев они возникают с рождения или даже во внутриутробном периоде.

У пациентов с моногенными синдромами, сопровождающимися судорогами, как правило, определяется специфический симптомокомплекс, при котором судороги являются одним из его симптомов.

### **1.2.2. Патогенез эпилепсии**

За последние 50 лет достигнуты существенные прорывы в понимании патогенеза эпилепсии, в первую очередь в области клинической и молекулярной биохимии, что позволило раскрыть механизмы наследственных и приобретенных метаболических расстройств. При помощи компьютерной и магниторезонансной томографии визуализированы структурно и анатомически аномальные участки мозга, опухоли и сосудистые патологии, врожденные нарушения, склероз гиппокампа и кортикальный дисгенез. Нейровизуализация дополнила метод электроэнцефалографии (ЭЭГ), показывающей функциональные, но не структурные изменения. Достижения молекулярной генетики позволили раскрыть генетическую основу более 200 заболеваний, в фенотипе которых присутствует эпилепсия. В настоящее время выясняются эпистатические, эпигенетические и постгеномные механизмы различных типов эпилепсии. Для исследования процесса эпилептогенеза, инициирующих судорожную активность триггеров и путей прерывания этой активности используются различные инструменты, позволяющие изучать механизмы на молекулярном, анатомическом, (электро)физиологическом и поведенческом уровнях. Достигнуто существенное, хотя и не полное, понимание молекулярных механизмов иктогенеза и эпилептогенеза, включая участие в них функций мембран, рецепторов, ионных насосов, нейронных сетей, хотя в большинстве случаев пока не удалось выявить четкой причинно-следственной связи между причиной возникновения заболевания и конкретными механизмами патогенеза [23].

Для изучения механизмов эпилептогенеза, поиска биомаркёров эпилепсии и тестирования препаратов с противосудорожным и антиэпилептогенным действием в большинстве исследований используется моделирование элементов патологии на животных, наиболее часто грызунах, однако, исследования проводятся и на других видах – нематоды, рыбы данио, дрозофилы [24], кошки, свиньи, приматы [25]. Наиболее распространёнными моделями фокальной эпилепсии является введение хемоконвульсантов, электрическая стимуляция определённых структур мозга и

моделирование патологий мозга, сопровождающихся судорожной активностью [26]. Острые и отдалённые эффекты судорог изучаются при помощи локального (гиппокамп, кора) или системного введения проконвульсантов (каинат, пилокарпин, пенициллин). Эти модели характеризуются массовой гибелью пирамидных и вставочных ГАМКергических нейронов в гиппокампе, спрутингом мшистых волокон, глиозом; наличием неспровоцированных судорог; при системном введении повреждения обнаруживаются и в неокортексе. Модели электрического раздражения лимбических структур используются для изучения изменений пластичности, вызванных судорогами и эпилептиформной активностью. Модель характеризуется постепенным снижением порога возбудимости нейронов (киндлинг), меньшей выраженностью патоморфологических изменений, необходимостью длительных многократных стимуляций для получения спонтанных судорог [27]. Другой подход, моделирование патологий головного мозга, ассоциированных с судорогами, включает модели гипертермии, гипоксии и фокальных повреждений ткани мозга. Эти модели обладают большим трансляционным потенциалом и воспроизводят многие элементы патологии человека. Многообразие моделей связано с ограничениями каждой из них и возможностью воспроизведения элементов заболевания, но не всего спектра проявлений, наблюдаемых в клинике. К основным ограничениям исследований эпилептогенеза на животных относятся различия в анатомическом строении мозга животных и человека [28], невозможность моделирования ряда типов приступов [29], повреждающие эффекты модели (операция, системное действие конвульсантов) [30]. Еще больше ограничений имеют модели эпилептиформной активности *in vitro*, реализуемые на острых срезах мозга, органотипических и клеточных культурах. Немногочисленные исследования, проведенные на образцах пациентов с эпилепсией, полученных при операциях, и постмортальной ткани мозга, также вносят вклад в исследование патогенеза заболевания.

Патогенез эпилепсии не является единым для всех форм заболевания, хотя имеются общие универсальные звенья. Патогенетические механизмы эпилепсии могут относиться к собственно церебральным процессам или процессам, связанным с сопутствующими общесоматическими изменениями в организме. В данной главе будут рассмотрены процессы, связанные с изменениями в центральной нервной системе. Патогенез эпилепсии любого типа включает процесс эпилептогенеза, постепенного процесса развития судорожной активности и стадию сформировавшейся эпилепсии, причем эпилептогенез может продолжаться и при развившейся эпилепсии (рис. 1).

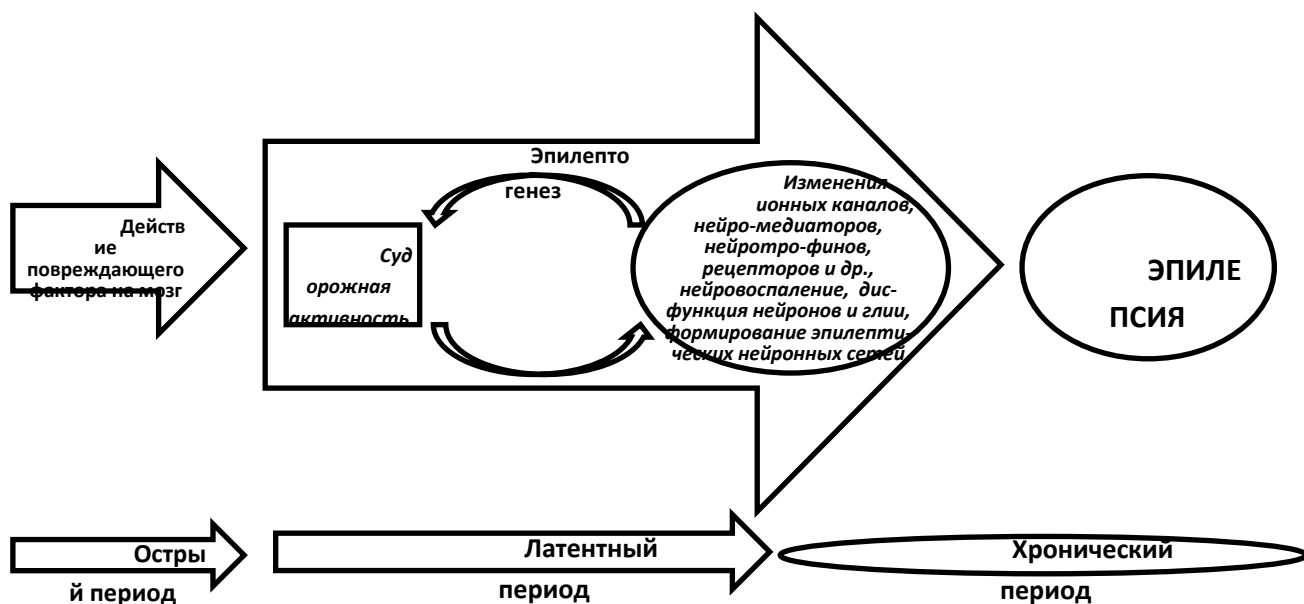


Рис. 1. Периодизация основных блоков патогенеза приобретенной эпилепсии.

Общим признаком, характерным для патогенеза всех форм эпилепсии, является судорожная активность, вызванная пароксизмальными разрядами групп нейронов в результате избыточного возбуждения и/или недостаточного торможения. Возникшая в определенном участке мозга избыточная электрическая активность распространяется в соседние зоны, а также может передаваться к мышцам, вызывая конвульсии. Как правило, распространение возбуждения в подкорковые, таламические, стволовые и спинальные структуры соответствует тонической фазе судороги, а последующий тормозный импульс из таламуса прерывает тоническую фазу, которая сменяется спорадическими вспышками электрической активности в клонической фазе. В настоящее время единственным приемлемым биомаркером эпилептогенеза следует признать патологические высокочастотные осцилляции [31].

В формирование судорожной активности вносят вклад возбуждающие и тормозные постсинаптические потенциалы, изменения потенциал-зависимых ионных каналов, а также изменения локальных концентраций ионов. Основным возбуждающим нейромедиатором является глутамат, реализующий свое действие через 2 типа глутаматных рецепторов: ионотропные, опосредующие быструю синаптическую трансмиссию (глутамат-зависимые AMPA-, каинатные и NMDA-ионные каналы), и метаботропные, опосредующих медленную синаптическую трансмиссию (связаны с G-белками и регуляцией вторичных посредников цАМФ и фосфолипазы C). Основным тормозным нейромедиатором в ЦНС является гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), имеющая в ЦНС 2 типа рецепторов: GABA<sub>A</sub>, постсинаптические специфичные, сопряженные с Cl<sup>-</sup>-каналами и GABA<sub>B</sub>, пресинаптические ауторецепторы, снижающие высвобождение медиатора за счет снижения притока Ca<sup>++</sup> и сопряженные с постсинаптическими G-белками, что способствует повышению тока K<sup>+</sup>.

Клеточные механизмы генерации избыточного возбуждения при судорожной активности на уровне ионного равновесия включают токи Na<sup>+</sup> и Ca<sup>++</sup> в клетки за счет



избытка нейромедиаторов глутамата и аспартата и изменения свойств их рецепторов. Недостаточное торможение за счет потока  $Cl^-$  в клетку и  $K^+$  из клетки обусловлено недостатком ГАМК или изменением свойств соответствующих рецепторов. К нейронным факторам, регулирующим возбудимость нейронов, относятся тип ионных каналов, их число и распределение на мембране нейрона, посттрансляционные модификации каналов (напр. фосфорилирование), активация систем вторичных посредников, влияющих на функционирование каналов (напр. G-белков), модуляция экспрессии генов ионных каналов. Некоторые формы эпилепсии тесно связаны с каналопатиями, являющимися результатом наследственных мутаций лиганд-зависимых ионных каналов (т. е. ионотропных рецепторов) и потенциал-зависимых ионных каналов. Выявлены также типы приобретенной аутоиммунной эпилепсии, связанной с образованием антител против калиевых, натриевых и хлоридных каналов, а также изменением экспрессии каналов после судорог. При этом различные мутации одного и того же гена могут вызывать совершенно разные типы судорог и эпилепсии [23]. Мутации гена потенциал-зависимого натриевого канала включают, в частности, SCN1A [генерализованная эпилепсия с фебрильными судорогами Плюс (GEFS+) типа 2; синдром Драве]; SCN1B [GEFS+ типа 1; энцефалопатия развития и эпилептическая энцефалопатия, тип 52]; SCN2A [энцефалопатия развития и эпилептическая энцефалопатия, тип 11; доброкачественные семейные инфантильные приступы-3]. К мутациям гена потенциал-зависимого хлоридного канала относится CLCN2 [ассоциированы со склонностью к идиопатической генерализованной эпилепсии (ИГЭ), ювенильной абсансной эпилепсии (ЮАЭ), ювенильной миоклонической эпилепсии (ЮМЭ)]. Мутации потенциал-зависимого калиевого канала включают KCNQ2 и KCNQ3 [энцефалопатия развития и эпилептическая энцефалопатия, тип 7; доброкачественные неонатальные судороги - 1; 2], KCNMA1 [склонность к ИГЭ; пароксизмальная дискинезия 3 типа, с генерализованной эпилепсией или без неё]. Мутации рецепторов нейромедиаторов включают GABRG2 (мутация гамма-2 субъединицы рецептора ГАМК; вызывает GEFS+ типа 3; энцефалопатию развития и эпилептическую энцефалопатию, тип 74; семейные фебрильные судороги), GABRA1 (мутация альфа-1 субъединицы рецептора ГАМК; вызывает склонность к детской абсансной эпилепсии (ДАЭ), ЮМЭ, энцефалопатию развития и эпилептическую энцефалопатию, тип 19), CHRNA4 [мутация альфа-4 субъединицы никотинового ацетилхолинового рецептора; вызывает эпилепсию с ночными лобными приступами типа 1 (ENFL1)], CHRNB2 (мутация бета-2 субъединицы никотинового ацетилхолинового рецептора; ENFL типа 3). Как правило, наследственность аутосомно-доминантная, но мутация SCN1A происходит спорадически, а для ряда мутаций, найденных у немногих пациентов, достоверность ассоциации с конкретными типами эпилепсий не подтверждена (KCND2 – в отдельных случаях описана ассоциация с эпилепсией и аутизмом; мутация субъединицы калиевого канала KCNA1, вызывающая эпизодическую атаксию/миокимию, в отдельных случаях описаны сочетания с эпилепсией; мутация субъединиц кальциевого канала CACNA1A, вызывающая эпизодическую атаксию типа 2, семейную гемиплегическую мигрень, ряд спинальных атаксий, энцефалопатию развития и эпилептическую энцефалопатию, тип 42 – в ряде случаев описаны другие формы эпилепсий, ассоциация которых с конкретной мутацией остаётся неподтверждённой).

К синаптическим факторам, модифицирующим возбудимость нейронов, относятся изменения экспрессии лиганд-зависимых ионотропных каналов, посттрансляционные изменения в таких каналах, ремоделирование локализации или конфигурации синапсов, изменение синаптических функций щелевых контактов. Несинаптические (внешние) факторы модификации возбудимости нейронов включают изменения внеклеточных концентраций ионов, изменения внеклеточного пространства, модуляцию метаболизма нейромедиаторов или их захвата клетками глии. Механизмы генерации гипервозбудимости на сетевом уровне включают аксональный спрутинг возбуждающих нейронов, потерю тормозных нейронов, потерю возбуждающих нейронов, осуществляющих контроль тормозных нейронов, изменения импульсной активности нейронов (напр. при каналопатиях).

К общим признакам патогенеза эпилепсии относится воспаление, которое может быть связано с инфекцией или обусловлено нарушениями иммунной системы. Связь нейровоспаления и патогенеза эпилепсии, в т. ч. его важная роль в период эпилептогенеза, прослежена при различных формах эпилепсии в клинике и эксперименте [32]. Считается, что хронизации воспалительного процесса при эпилепсии способствуют активация микроглии и астроглиоз, сопровождающиеся повреждением нейронов. Одним из триггеров воспаления в ЦНС является повреждение гематоэнцефалического барьера, гематоликворного и ликвороэнцефалического барьеров, а также относительно автономного иммунного барьера мозга. В нейровоспалении и противовоспалительной защите мозга принимает участие система провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, которые могут обладать как про-, так и антиконвульсантной активностью. Дисбаланс цитокиновой системы с преобладанием провоспалительных компонентов (интерлейкина 6, интерлейкина 1 $\beta$ , фактора некроза  $\alpha$ ) описан как у пациентов с эпилепсией, так и в различных моделях на животных и связан в первую очередь с активацией микроглии, а затем астроцитов. Активация цитокиновой системы как в количественном, так и в качественном отношении зависит от типа и выраженности судорожной активности, а также периода эпилепсии. Провоспалительные цитокины могут быть вовлечены в развитие гиперсинхронности нейронов и гипервозбудимости головного мозга за счет разных механизмов, в том числе взаимодействия с возбуждающими и тормозными нейромедиаторными системами, системой оксида азота в глиальных клетках и нейронах и сигнальными каскадами, приводящими к нейродегенерации и гибели нейронов. Некоторые из параметров магнитно-резонансной томографии коррелируют с наличием патологических высокочастотных осцилляций, могут косвенно отражать текущий воспалительный процесс в головном мозге и стать возможными биомаркерами эпилептогенеза. Общими патогенетическими механизмами развития эпилепсии, наряду с нейровоспалением и сопутствующим глиозом, являются также дисбаланс активных форм кислорода и окислительный стресс, нарушения систем антиоксидантной защиты (например, системы глутатиона). Дисфункция митохондрий сопровождается избыточной генерацией супероксидного анион-радикала и развитием окислительного повреждения ключевых молекул и клеточных органелл на фоне дефицита энергетических субстратов, в первую очередь аденозинтрифосфата (АТФ).

Медиальная височная эпилепсия (МВЭ), наиболее часто встречающаяся форма эпилепсии, подразумевает эпилептический синдром, при котором судорожная активность возникает из височной доли при активном вовлечении гиппокампа. Именно на МВЭ сфокусирована существенная часть фундаментальных исследований патогенеза эпилепсии, которые включают в первую очередь изучение патологии и патофизиологии гиппокампа при эпилептогенезе [33]. Возможные механизмы отложенного эпилептогенеза активно обсуждаются в рамках нескольких гипотез. Одна из них, модель киндлинга, предполагает, что повторяющиеся субконвульсивные стимулы, приводящие к последующим электрическим разрядам (afterdischarges), могут в конце концов приводить к развитию спонтанных судорог (эпилепсии). Другая модель рассматривает патофизиологию и изменения сетей гиппокампа при эпилептогенезе. Эта модель непосредственно связана с эпилепсией височной доли, но может быть полезна и для понимания развития других типов эпилепсии. Следует учитывать, что гиппокамп, а именно его зубчатая извилина, является еще и нейрогенной нишей, в которой образование новых нейронов (нейрогенез) продолжается в течение всей жизни. Зубчатая извилина выполняет функцию привратника (фильтра); в норме тормозная иннервация гранулярных клеток доминирует над возбуждающей, что позволяет зубчатой извилине контролировать возбуждение, при этом иннервация тормозных ГАМКергических интернейронов гранулярными клетками по механизму отрицательной обратной связи контролирует возбудимость гиппокампа.

Установлено, что при эпилептогенезе существенно усилено образование новых нейронов в зубчатой извилине гиппокампа. На моделях эпилепсии у грызунов и при МВЭ у человека показано, что именно вновь образованные гранулярные клетки гиппокампа участвуют как минимум в трех анатомических изменениях, происходящих в эпилептическом мозге: спрутинге мшистых волокон, эктопической миграции гранулярных клеток и спрутинге базальных дендритов гранулярных клеток в хилусе [34–37]. Эпилептиформная активность возникает, когда зубчатая извилина не может выполнить свою функцию фильтра возбуждения. Причиной этого может быть формирование aberrантных нервных сетей за счет вызванной нарушенным нейрогенезом реорганизации связей между гранулярными клетками. Предполагается, что именно формирование рекуррентных возбуждающих связей в процессе эпилептогенеза нарушает функцию зубчатой извилины. При этом аномальная интеграция новорожденных гранулярных клеток в гиппокампальные сети происходит за счет прорастания аксонов мшистых волокон, прорастания базальных дендритов в хилус, где они образуют синаптические контакты с мшистыми волокнами, миграции гранулярных клеток в хилус с нарушением морфологии гранулярного слоя. Эти изменения нарушают функционирование гиппокампа, способствуя существованию про-эпилептогенных нервных сетей. Нейродегенерация и снижение нейрогенеза гиппокампа являются одним из общих патогенетических механизмов, лежащих в основе эпилептогенеза. Как и при ряде других неврологических и психических заболеваний, эти события тесно связаны с дисрегуляцией нейротрофинов, в частности, нейротрофического фактора мозга (с англ. Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF). Предполагается, что при лимбическом эпилептогенезе усиленная экспрессия BDNF вносит ключевой вклад в aberrантный нейрогенез и спрутинг мшистых волокон гиппокампа, способствуя тем самым длительной потенциации возбуждающей синаптической

трансмиссии [38,39]. Важно отметить, что на долю МВЭ приходится существенная часть пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, при этом фармакорезистентность является проявлением как общей тяжести заболевания, так и результатом глубокого дисбаланса между многокомпонентной эпилептической и противоэпилептической системами головного мозга. Возможно, в основе фармакорезистентности лежат врожденные или приобретенные изменения активности белков-транспортёров гематоэнцефалического барьера и/или чувствительность молекулярных мишеней противоэпилептических лекарственных средств.

Наряду с общими механизмами патогенеза, другие формы эпилепсии могут иметь свои специфические механизмы или специфические паттерны их сочетания и последовательности, в частности, в зависимости от природы основного фактора, вызывающего эпилепсию. Например, у пациентов с опухолями мозга за счет снижения перфузии в области опухоли и усиления метаболизма возникает гипоксия, вызывающая ацидоз и нарушения окислительного энергетического метаболизма, что приводит к набуханию клеток глии и повреждению окружающей ткани. Возникающий дисбаланс между возбуждением и торможением приводит к судорожной активности за счет повышенного внеклеточного уровня глутамата до нейротоксических значений. При глиоме эпилептическая активность возникает вне опухоли в районе околоопухолевой границы, где повышен уровень глутамата. Активность рецепторов ГАМК понижена, что также вносит вклад в развитие избыточного возбуждения [40].

Другим примером может служить патогенез посттравматической эпилепсии, развившейся в результате черепно-мозговой травмы (ЧМТ). Механизмы эпилептогенеза в результате ЧМТ сводятся к вопросу о причинах развития склонности к повторяющимся неспровоцированным судорожным приступам при отсутствии явных патологических провоцирующих факторов в позднем периоде ЧМТ. Первичные повреждения при ЧМТ включают в себя острую клеточную гибель, нарушение гемато-энцефалического барьера; они приводят к деполяризации нейронов, выбросу возбуждающих нейромедиаторов и повышению экстраклеточной концентрации  $K^+$ , а в конечном итоге к гиперсинхронизации нейронов, что проявляется острыми судорожными приступами у животных и, вероятно, у человека [41]. К клеточной гибели приводит острый чрезмерный выброс глутамата и аспартата, вызывающий активацию NMDA-рецепторов, вход  $Na^+$  и  $Ca^{++}$  в клетку, выбросу  $K^+$ , апоптоз и некроз нейронов в результате эксайтотоксичности [42]. Вторичное повреждение в результате ЧМТ связано с активацией процессов отложенной клеточной гибели, нейровоспаления, глио- и ангиогенеза. Многие из этих процессов вовлечены в эпилептогенез: гибель нейронов, глиоз, нейровоспаление, нарушение гематоэнцефалического барьера, нарушение возбудимости нейронов, нарушенные ангиогенез и нейрогенез, изменение синаптической пластичности, перестройка нейрональных сетей, изменения экспрессии генов и эпигенетические модификации [43]. Помимо формирования прямого очага повреждения в коре, ЧМТ приводит к дистантной и вторичной гибели нейронов и активации глии в гиппокампе [44], в первую очередь ГАМКергических вставочных нейронов хилуса [45]. Нейровоспаление после ЧМТ присутствует как в остром периоде, обуславливая отёк и нейродегенерацию, так и в хроническом периоде [46]. Клеточный субстрат нейровоспаления в остром периоде в

основном представлен микроглией, в хроническом большую роль играют астроциты. Синтезируемые иммунными клетками цитокины модифицируют функцию глутамат- и ГАМКергических рецепторов, ингибируют захват глутамата астроцитами, нарушают функцию потенциал-зависимых ионных каналов, ведут к повышению экстраклеточной концентрации  $K^+$ , и всё это формирует основу для нейронной гиперсинхронизации [32]. Дальнейшее прогрессирующие изменения в гиппокампе тесно связаны с изменениями нейропластичности: наблюдается спрутинг мшистых волокон в зубчатой извилине гиппокампа формируются новые возбуждающие синапсы на гранулярных клетках, что способствует большей дивергенции возбуждения в гиппокампе, а также самоактивации гранулярных клеток [37,47]. В результате длительно протекающих структурных и метаболических изменений в гиппокампе в отдалённом периоде ЧМТ наблюдаются прогрессирующие по частоте и выраженности эпилептические приступы на фоне снижении порога возбудимости нейронов [48–50].

В заключении следует отметить, что судорожная активность, по-видимому, представляет собой аттракторное состояние мозга, при котором небольшие нарушения нормальных нервных сетей или физиологического состояния организма, возникающие в различных ситуациях, могут в результате индуцировать однотипные изменения, связанные с гипервозбуждением нейронных цепей. Известные причины эпилепсии, наследственные (генетические) или не зависящие от генетики, могут вызывать изменения, начиная с модификации молекулы одного типа (напр. ионного канала) до реорганизации обширных областей мозга. Эпилептогенез, ассоциированный с гиппокампом, непосредственно связан с нарушениями нейрогенеза в субгранулярной нейрогенной нише. Другие формы эпилептогенеза могут иметь свои специфические особенности молекулярных, клеточных и сетевых механизмов. При этом механизмы развития эпилептических приступов могут быть универсальными вне зависимости от патологии, которая стала их первопричиной.

### **1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).**

#### **1.3.1. Эпидемиология эпилепсии.**

Более 50 миллионов человек во всем мире страдают эпилепсией [51]. На эпилепсию приходится 13 миллионов лет жизни, скорректированных на инвалидность [52].

Согласно определению Международной противэпилептической Лиги (МПЭЛ), наличие активной эпилепсии у пациента подразумевает прием противэпилептических препаратов (ПЭП) либо наличие приступов за последние 2-5 лет [53]. Стандартизированная по возрасту распространенность активной эпилепсии в мире по данным на 2016 год составляет 621.5 (540.1–737.0) на 100000. Распространенность активной эпилепсии увеличивается с возрастом, достигая максимума к 5-9 годам (374.8 [280.1–490.0]) и у людей старше 80 лет (545.1 [444.2–652.0]) [52]. Заболеваемость эпилепсией в разных странах составляет в среднем 67.77 на 100000 человек в год (95% CI 56.69–81.03) [54].

По данным единственного российского масштабного клинико-эпидемиологического исследования 517624 человек 14 лет и старше в 14 регионах РФ (0.34% всего населения РФ) стандартизированное по возрасту значение распространенности (European Standard Million) составило 3.40 случая на 1000. Распространенность эпилепсии была выше: в Сибири и на Дальнем Востоке по сравнению с Европейской частью РФ, в сельской местности по сравнению с крупными городами. Возрастная структура заболеваемости отличалась от наблюдаемой в странах Европы и США – значения заболеваемости были ниже в старших возрастных группах [55].

Каждый год регистрируется 125000 смертей больных эпилепсией [Collaborators GBDE. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurolog 2019;18(4):357–75]. Стандартизированные показатели смертности пациентов с эпилепсией в странах с низким и средним уровнем дохода более чем в 2.5 раза, а в странах с высоким уровнем дохода – в 2-7 раз - превышают общепопуляционные [56,57].

Преждевременная смертность больных эпилепсией обусловлена в том числе более частой травматизацией и суицидами, а также высоким уровнем соматической и психиатрической коморбидности [58–60].

Особое место среди причин смерти пациентов с эпилепсией занимает синдром SUDEP (sudden unexpected death in epilepsy), или синдром внезапной смерти при эпилепсии, так как частота встречаемости этого синдрома среди молодых людей с эпилепсией, в особенности фармакорезистентной, по разным оценкам в 24-27 раз выше, чем в общей популяции [61].

### **1.3.2. Эпидемиология эпилептического статуса.**

### **1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем**

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), к эпилепсии относятся преимущественно коды G40 и G41 [62]:

• **G40.0. Локализованная (фокальная, парциальная) идиопатическая эпилепсия и эпилептические синдромы с судорожными припадками с фокальным началом.** Доброкачественная детская эпилепсия с пиками на ЭЭГ в центрально-височной области. Детская эпилепсия с пароксизмальной активностью на ЭЭГ в затылочной области;

- **G40.1. Локализованная (фокальная, парциальная) симптоматическая эпилепсия и эпилептические синдромы с простыми парциальными припадками.**

Приступы без изменения сознания. Простые парциальные припадки, переходящие во вторично-генерализованные припадки;

- **G40.2. Локализованная (фокальная, парциальная) симптоматическая эпилепсия и эпилептические синдромы со сложными парциальными припадками.**

Приступы с изменением сознания, часто с эпилептическими автоматизмами. Сложные парциальные припадки, переходящие во вторично-генерализованные припадки;

- **G40.3. Генерализованная идиопатическая эпилепсия и эпилептические синдромы.** Доброкачественная миоклоническая эпилепсия раннего детского возраста. Неонатальные судороги(семейные). Детские абсансы (пикнолепсия). Эпилепсия с большими судорожными припадками (grand mal) при пробуждении. Юношеская абсансная эпилепсия, миоклоническая эпилепсия (импульсивный малый припадок(petit mal)). Неспецифические эпилептические припадки: атонические, клонические, миоклонические, тонические, тонико-клонические;

- **G40.4. Другие виды генерализованной эпилепсии и эпилептических синдромов.** Эпилепсия с миоклоническими абсансами, миоклонически-астатическими припадками. Синдром Леннокса–Гасто. Симптоматическая ранняя миоклоническая энцефалопатия. Синдром Веста;

- **G40.5. Особые эпилептические синдромы.**

Эпилепсия парциальная непрерывная (Кожевникова). Эпилептические припадки, связанные с употреблением алкоголя, применением лекарственных средств, гормональными изменениями, лишением сна, воздействием стрессовых факторов. При необходимости идентифицировать лекарственное средство используют дополнительный код внешних причин (класс XX);

- **G40.6. Припадки grand mal неуточненные (с припадками petit mal или без них);**

- **G40.7. Припадки petit mal неуточненные без припадков grand mal;**

- **G40.8. Другие уточненные формы эпилепсии.**

Эпилепсия и эпилептические синдромы, не определенные как фокальные или генерализованные;

- **G40.9. Эпилепсия неуточненная;**

- **G41.0. Эпилептический статус grand mal;**

- **G41.1. Эпилептический статус petit mal;**

- **G41.2. Сложный парциальный эпилептический статус;**

- G41.8. Другой уточненный эпилептический статус;
- G41.9. Эпилептический статус неуточненный;
- G83.8. Паралич Тодда;
- F80.3. Синдром Ландау–Клеффнера (приобретенная эпилептическая афазия);
- R56.0. Судороги при лихорадке;
- R56.8. Другие и неуточненные судороги;
- P90. Неонатальные судороги (исключено: семейные неонатальные судороги – G40.3).

**1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Новая классификация эпилепсий МПЭЛ 2017г. является многоуровневой и предназначена для применения в клинической практике (см. рис. 2).



Рис. 2. Схема классификации эпилепсий МПЭЛ 2017 г.

Данная классификация базируется на следующих принципах:

1. Определение типа приступов
2. Определение типа эпилепсии
3. Определение эпилептического синдрома
4. Определение этиологии эпилепсии
5. Определение коморбидных состояний



Классификация содержит несколько уровней, что обусловлено большой вариабельностью доступных методов обследования пациентов с эпилепсией в мире. На первом этапе (уровне) идет определение типа приступа: фокальный, генерализованный или с неизвестным началом (см.рис.3). Фокальный эпилептический приступ определяется как приступ, исходящий из какой-либо области нейрональных сетей, ограниченных одним полушарием; эта зона может быть очень локальной или более распространенной. При этом возможно распространение на соседние зоны или переход на контралатеральное полушарие. Генерализованный эпилептический приступ определяется как приступ, исходящий из некоторой области головного мозга с быстрым распространением и билатеральным захватом нейрональных сетей. Неклассифицированный приступ определяется как приступ, который вследствие недостатка информации невозможно отнести к другим категориям в данный момент времени.

### Новая классификации эпилептических приступов, представленная МПЭЛ

Типы эпилептических приступов		
С фокальным началом	С генерализованным началом	С неизвестным началом
<b>Моторные:</b> С автоматизмами Тонические Атонические Миоклонические Клонические Эпилептические спазмы Гиперкинетические <b>Не моторные:</b> Сенсорные Когнитивные Эмоциональные Вегетативные С остановкой активности <i>Оценка уровня сознания</i> Трансф.в билат.клонико-тонические приступы	<b>Моторные :</b> Тонико-клонические Тонические Атонические Миоклонические Миоклонически-атонические Клонические Миоклонико-тонико-клонические Эпилептические спазмы <b>Не моторные (абсансы):</b> Типичные Атипичные Миоклонические Миоклонус век	<b>Моторные (с двигательным началом):</b> Тонико-клонические Эпилептические спазмы <b>Не моторные (без двигательного начала):</b> С остановкой активности <i>Оценка уровня сознания: сохранено, нарушено, не известно.</i> <b>Неклассифицируемые</b>

Рис. 3. Классификация эпилептических приступов МПЭЛ 2017.

В новой классификации МПЭЛ окончательно отказалась от термина вторично-генерализованные приступы, заменив его термином «билатеральные тонико-клонические приступы». Это связано с тем, что билатеральные тонико-клонические приступы не являются отдельным типом эпилептических приступов, а отражают распространение разряда из любых отделов коры и эволюцию любого типа фокальных приступов. Данная

классификация вновь вернулась к необходимости оценки уровня сознания пациента во время фокальных приступов: в сознании, сознание нарушено, не известно.

На втором этапе (уровне) следует определиться с типом эпилепсии: фокальная, генерализованная или сочетанная фокальная и генерализованная, или неизвестная (unknown). Для генерализованной эпилепсии характерно наличие генерализованной спайк-волновой активности на ЭЭГ, спектр приступов, включая абсансы, миоклонические, атонические, тонические и тонико-клонические приступы. Диагноз ставится на основании клинических проявлений и типичных межприступных разрядов. Фокальные эпилепсии — это эпилепсии 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. Сочетанные (комбинированные) генерализованные и фокальные эпилепсии — эпилепсии с фокальными и генерализованными типами приступов, при этом на ЭЭГ могут регистрироваться как фокальные, так и генерализованные разряды. Классическим примером такой эпилепсии является синдром Драве. Тип эпилепсии, диагностированный на втором этапе, может стать окончательным диагнозом, если клиницист не имеет возможности перейти к следующему уровню — выявлению эпилептического синдрома (как правило, в той ситуации, когда врач не имеет необходимых методов обследования пациента). В качестве примера приводится довольно распространенная ситуация височно-долевой эпилепсии без изменений на межприступной ЭЭГ. Достаточным в такой ситуации может считаться диагноз «фокальная эпилепсия неизвестной этиологии». Другим примером служит наличие генерализованного тонико-клонического приступа у ребенка 5 лет с генерализованной спайк-волновой активностью на ЭЭГ (правомочен диагноз «генерализованная эпилепсия»). Или клиническая ситуация, когда у 20-летней девушки с фокальными приступами с нарушением сознания и с абсансами, а также с фокальной и генерализованной активностью на ЭЭГ и нормальной МРТ головного мозга возможен диагноз «сочетанная фокальная и генерализованная эпилепсия». Неклассифицированная эпилепсия (unknown) — эпилепсия, при которой невозможно определить, фокальная она или генерализованная, а данные ЭЭГ недоступны или мало информативны. Третий этап (уровень) заключается в установлении эпилептического синдрома. Эпилептический синдром представляет собой совокупность характеристик, включая тип приступа, данные ЭЭГ и нейровизуализации, он часто имеет возрастзависимый характер, провоцирующие факторы, хронозависимость и в ряде случаев определенный прогноз. Может отмечаться характерная коморбидность — интеллектуальные и психиатрические нарушения. Синдром также может иметь ассоциированные этиологические, прогностические и терапевтические последствия. Он

часто не соответствует этиологии эпилепсии, но определяет тактику лечения и наблюдения за пациентом. Существует достаточно много хорошо описанных эпилептических синдромов (детская абсансная эпилепсия, синдром Веста, синдром Драве и др.), но МПЭЛ никогда не пыталась их классифицировать. Несмотря на отсутствие классификации синдромов, среди генерализованных эпилепсий выделяется общепризнанная и часто встречающаяся подгруппа — идиопатические генерализованные эпилепсии. К ним относятся детская абсансная, ювенильная абсансная, ювенильная миоклоническая эпилепсия и эпилепсия с изолированными генерализованными тонико-клоническими приступами. Греческий термин «*idios*» переводится как «сам», «свой», «личный» и подразумевает некую генетическую этиологию. В рамках новой классификации эту группу можно было бы назвать «генетическими генерализованными эпилепсиями», но врачи высказали пожелание сохранить привычную терминологию, поэтому решено использовать оба названия подгруппы. Другая выделяемая группа синдромов — возрастзависимые (более точный перевод «самоограниченные» от англ. *self-limited*) фокальные эпилепсии. К ним относятся доброкачественная эпилепсия детства с центротемпоральными спайками (синонимы — возрастзависимая эпилепсия с центротемпоральными спайками, роландическая эпилепсия), синдром Панайотопулоса, синдром Гасто, а также отдельные лобно-долевые, височно-долевые, и теменно-долевые эпилепсии с началом в подростковом и даже во взрослом возрасте. Четвертый этап (уровень) заключается в установлении этиологии эпилепсии. Согласно новой классификации, все эпилепсии делятся на структурные, генетические, инфекционные, метаболические, иммунные и с неизвестной этиологией. Структурные эпилепсии — эпилепсии, при которых структурный дефект, вероятно, является причиной эпилепсии. Как пример приводятся эпилепсии, развивающиеся после травмы, инсульта, инфекции, на фоне порока развития головного мозга. Особенно значимы эпилепсии, вызванные склерозом гиппокампа, гамартомой гипоталамуса и атрофией, свойственной синдрому Расмуссена, так как при них эффективно нейрохирургическое вмешательство. Подчеркивается, что структурные эпилепсии могут быть как генетическими, так и приобретенными. Так, порок развития головного мозга в виде полимикрогирии может быть вызван и мутацией в гене *CPR56*, и внутриутробной цитомегаловирусной инфекцией. В той ситуации, когда эпилепсия одновременно и генетическая, и структурная (например, эпилепсия при туберозном склерозе) оба термина («генетическая» и «структурная») имеют право на существование. Генетические эпилепсии. Концепция генетических эпилепсий заключается в том, что заболевание вызывается определенной мутацией. Не всегда это можно подтвердить данными генетического обследования; иногда утверждение основано на семейном анамнезе

(например, имеется аутосомно-доминантный тип наследования). Большинство известных мутаций, вызывающих эпилепсию, демонстрируют клиническую гетерогенность, большинство генетических эпилептических синдромов — генетическую гетерогенность. Если имеет место сложный тип наследования, который подразумевает мутации во многих генах в сочетании с влиянием факторов внешней среды или без такового, можно говорить о генетической предрасположенности (фактор, недостаточный для развития эпилепсии). Из факторов внешней среды упоминаются недосыпание, стресс и инфекции. Констатация генетической этиологии эпилепсии не означает наследования заболевания. Многие мутации, вызывающие развитие как тяжелых, так и не тяжелых эпилепсий, являются мутациями *de novo*, и, следовательно, прогноз дальнейшего деторождения в таких семьях благоприятный. Но сам пациент, который имеет данную мутацию, может передать ее по наследству. Инфекционные эпилепсии — состояния, которые являются прямым следствием конкретного инфекционного заболевания, в их клинической картине доминируют эпилептические приступы. Эпилептические приступы в остром периоде менингита или энцефалита не являются эпилепсией. Инфекционная этиология считается наиболее распространенной. В определенных регионах мира эпилепсия может вызываться нейроцистицеркозом, туберкулезом, ВИЧ-инфекцией, подострым склерозирующим панэнцефалитом, токсоплазмозом и другими внутриутробными инфекциями, включая вирус Зика. Эпилепсия может развиваться после окончания инфекции, например после перенесенного вирусного энцефалита. Установление инфекционной этиологии важно, так как за этим следует специфическая терапия. Метаболические эпилепсии являются прямым результатом известного или предполагаемого метаболического нарушения, при этом эпилепсия доминирует в клинической картине. Часто это хорошо известные метаболические нарушения, такие как уремия, порфирия, нарушения обмена аминокислот и пиридоксинзависимые судороги. Метаболическая эпилепсия может быть приобретенной и генетической. При ней также возможна специфическая терапия. Иммунные эпилепсии — прямое последствие иммунных нарушений и основное клиническое проявление заболевания. Такой диагноз возможен, когда имеются доказательства аутоиммунного воспаления в центральной нервной системе. Примером является энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам и лимбический энцефалит. Также возможна специфическая терапия (иммунокоррекция). Следует отметить, что аутоиммунные механизмы, лежащие в основе таких эпилептических синдромов, как, например, синдром Расмуссена, формируют структурную эпилепсию. В свою очередь инфекционные агенты нередко индуцируют аутоиммунные процессы, которые приводят к повреждению мозга с клиническими проявлениями в виде эпилепсии (таким образом, эпилепсия сочетает инфекционную,

аутоиммунную и структурную этиологию). Такое наблюдается в ряде приобретенных случаев синдрома Дьюка—Давидовфа—Массона (Dyke—Davidoff—Massonsyndrome), проявляющегося церебральной гемиатрофией, судорогами, гемипарезом, лицевой асимметрией и трудностями обучения, а также при эпилептическом синдроме, индуцированном фебрильной инфекцией (Febrileinfectionrelatedepilepsysyndrome — FIRES) или так называемой разрушительной энцефалопатии детей школьного возраста (Devastatingepilepticencephalopathyinschool-agedchildren — DESC). Эти факты, безусловно, усложняют классификацию. [63]

### **Разрешение эпилепсии (раздел дорабатывается)**

#### **Определение**

Разрешение эпилепсии – это достижение определенного возраста у пациентов с зависящим от возраста эпилептическим синдромом либо отсутствие эпилептических приступов в течение 10 лет у пациентов, не принимавших антиэпилептические препараты не менее 5 последних лет.

Разрешение эпилепсии свидетельствует, что эпилепсии у пациента уже нет, но нельзя с уверенностью исключить рецидив приступов в будущем. Риск рецидива зависит от типа эпилепсии, возраста, синдрома, этиологии, лечения и многих других факторов.

- **Рекомендуется** учитывать форму эпилепсии, возраст пациента, длительность медикаментозной ремиссии не менее 5 лет и длительность полной клинико-энцефалографической ремиссии без антиэпилептической терапии не менее 5 лет.

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).**

Комментарий: Известна небольшая частота рецидивов после 5 лет без приступов, но нет данных о частоте рецидивов после 10-летнего бесприступного периода.

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).**

Комментарий:

10-летний срок ремиссии был выбран в качестве критерия из-за предполагаемого очень низкого риска рецидивов. Более чем 10-летнее отсутствие приступов у пациентов, не получавших лечения последние 5 лет, по мнению экспертов Рабочей группы Международной Противозэпилептической Лиги свидетельствует об очень малом риске рецидива. [2,64–66]

## **1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

### **1.6.1. Клиническая картина основных типов эпилептических приступов.**

Дефиниция основных типов эпилептических приступов (ЭП) изложена в разделе **Термины и определения**. [1,67,68].

### **1.6.2. Клиническая картина симптоматических фокальных эпилепсий (СФЭ)**

Под «симптоматическими» подразумевают формы эпилепсии с верифицированной причиной их развития. Среди основных этиологических причин выделяют генетическую, структурную, метаболическую, иммунную и инфекционную. В основе некоторых форм эпилепсии имеют место 2 и более этиологических фактора (генетический и структурный). В случае неуточненной природы эпилепсии констатируют неуточненную этиологию заболевания (в старой классификации – криптогенные эпилепсии) [63]. Большинство известных СФЭ развиваются на основе структурной аномалии головного мозга, опухолевого, травматического, гипоксически-ишемического, геморрагического или иного повреждения. Среди СФЭ в зависимости от локализации эпилептогенного очага выделяют лимбические (палеокортикальные) с очагом в области эмбриогенетически старых структур височной доли (гиппокампальный комплекс, поясная и зубчатая извилины и др.) и неокортикальные эпилепсии с очагом в области различных отделов новой коры [69]. Установление этиологии СФЭ - неотъемлемая часть адекватной тактики ведения пациента, особенно при решении вопроса о хирургическом лечении.

*Особенности клинических проявлений фокальных структурных эпилепсий в раннем детском возрасте.*

Семиология приступов у детей меняется с возрастом. По всей видимости процесс изменения семиологии отражает постепенность созревания нервной системы. Чем старше становится ребенок, тем больше клиническая картина эпилепсии напоминает таковую у взрослых пациентов.

В целом фокальные приступы у детей первых лет жизни часто сопровождаются двусторонними клиническими проявлениями – могут выглядеть как двустороннее тоническое напряжение, как эпилептический спазм или двусторонний миоклонус. Без видеомониторинга достаточно трудно определить с точной привязкой эпилептического приступа к определенной доле головного мозга, то есть, трудно определить эпилептогенную зону. Возможно, что исключение составляет дополнительная моторная зона коры; приступы, исходящие из нее, выглядят как асимметричное тоническое напряжение по типу позы «фехтовальщика».

Guadalupe Fernandez-Vaca Vaca с соавт. в 2018 году на основании ретроспективного анализа видеоЭЭГ мониторинга у 1140 пациентов с эпилепсией определили следующие возрастные особенности фокальных приступов у детей в зависимости от возраста [70]. В возрасте от 0 до 3-х лет по частоте фокальные приступы уступают генерализованным. Наиболее частым из фокальных является гипомоторный фокальный приступ (он отмечается примерно у 20% детей первых трех лет жизни с эпилептическими приступами вообще), 50% этих приступов начинаются в затылочной доле, они латерализованы только в 25% всех случаев. У детей этой возрастной группы отсутствуют ауры и редко отмечаются автоматизмы (ороалиментарные автоматизмы с трудом отличаются от неэпилептических явлений в межприступном периоде).

В возрасте от 3-х до 6 лет среди фокальных приступов начинают доминировать фокальные клонические и тонические типы (они отмечаются у 21% детей с эпилептическими приступами). Эпилептогенную зону по клиническим проявлениям и данным ЭЭГ удается определить в 60% всех случаев, если она фокальная, то моторный компонент будет контрлатеральным. В этом возрасте появляются и становятся более отчетливыми ауры и автоматизмы, преимущественно ороалиментарные. Гипомоторные приступы в этом возрасте не очень часты.

В возрасте от 6 до 10 лет сохраняются контрлатеральные эпилептогенной зоне фокальные тонические и клонические приступы (22 % от всех детей этого возраста с эпилептическими приступами). Отмечается невысокий процент пациентов с приступами нарушения осознанности без четких двигательных компонентов. Появляются пациенты с версивными и гипермоторными фокальными приступами.

В возрасте после 10 лет семиология приступов в целом соответствует таковой у взрослых пациентов с эпилепсией.

#### **1.6.2.1. Симптоматическая височная эпилепсия (СВЭ).**

СВЭ – наиболее распространенная (25% всех форм СФЭ), полиэтиологичная, преимущественно структурная СФЭ [71], развивающаяся на основе гиппокампального склероза (наиболее часто), фокальных кортикальных дисплазий (ФКД), дизэмбриопластических нейроэпителиальных опухолей (ДНЭТ), нередко ассоциированные со склерозом гиппокампа или ФКД [72]; комбинированные формы до 38% [5]. Более редкие причины - последствия перинатального повреждения, ЧМТ (19,5%) нейроинфекции (10%), лимбический энцефалит [73]. Выделяют две основные клинические формы СВЭ: лимбическую и неокортикальную.

*Лимбическая (мезио-темпоральная) височная эпилепсия (МВЭ)* - наиболее частая (60% всех СВЭ) и наиболее труднокурабельная форма, часто фармакорезистентная. Возраст дебюта – любой чаще до 16 лет [5]. Более чем у половины больных дебюту МВЭ за несколько лет предшествуют атипичные фебрильные судороги [71] (характеристика в разделе «Фебрильные судороги»).

*Клиника МВЭ* [71]. Наиболее характерные типы эпилептических приступов (ЭП):

- ЭП с сенсорным дебютом без расстройства сознания (стар. - изолированная аура). Часто с вегетативно–висцеральными абдоминальными проявлениями «с восходящим эпилептическим ощущением»; реже в форме обонятельных или вкусовых галлюцинаций, сновидных состояний (внезапно возникающие ощущения «снов наяву», грез, с чувством нереальности, ощущения «ранее виденного, слышанного, пережитого» или «никогда не виденного»); состояния деперсонализации (нарушение восприятия собственной личности); аффективных пароксизмов (немотивированное чувство страха, радости, приподнятости, легкости и экстаза);
- фокальные ЭП с моторным дебютом и типичными автоматизмами (стар.: аутомоторные): изолированное выключение (или изменение) сознания без судорог с наличием ороалиментарных или жестовых (на стороне очага) автоматизмов и нередко дистонической установкой кисти на противоположной стороне;
- фокальные ЭП с остановкой активности. (стар.: диалептические);
- билатеральные тонико-клонические приступы с локальным сенсорным или моторным началом.

Продолжительность ЭП - от 30 с до 3 мин; частота от единичных в месяц до нескольких раз в сутки. Характерны многообразие и сложность клинических проявлений МВЭ как в структуре самих припадков, так интериктальных непароксизмальных расстройств, среди которых доминируют нарушения познавательных функций (особенно у детей), аффективные расстройства, эпизодические психотические и дисфорические нарушения [5].

*Неокортикальная (латеральная) височная эпилепсия* встречается реже, дебютирует в любом возрасте. Для нее характерны фокальные ЭП в форме: слуховых (пароксизмальное возникновение ощущения шума, музыки, голосов) или зрительных (пароксизмальное появление сложных ярких панорамных зрительных образов, нередко с элементами воспоминания прошедших событий) галлюцинаций; приступов несистемного головокружения в сочетании с вегетативными проявлениями (бледность кожи, гипергидроз, тахикардия); пароксизмальной сенсорной афазии (при очаге в доминантном полушарии); «височных синкопэ» (выключение сознания, обмякание и медленное падение без судорог) [74].



Важная клиническая особенность СВЭ – высокая частота двустороннего повреждения амигдало-гиппокампального комплекса [75], сочетание склероза гиппокампа, ДНЭТ, ФКД у одного больного, отсутствие интериктальных изменений или широкая топография интериктальных ЭЭГ нарушений (особенно у детей), выходящих за пределы височного региона [76], что создает определенные диагностические и тактические трудности.

### **1.6.2.2. Симптоматическая лобная эпилепсия (СЛЭ)**

СЛЭ – полиэтиологичная СФЭ, обычно структурная, развивающаяся на основе ФКД, пороков развития головного мозга, последствий перинатальной энцефалопатии, опухоли, ЧМТ, ОНМК; реже инфекционная, иммунная, метаболическая или генетическая (синдром: гипермоторная эпилепсия с приступами, ассоциированными со сном). Дебют структурных форм СЛЭ возможен в любом возрасте.

*Клиника.* Выделяют 3 основные клинические и локализационные формы СЛЭ [77]: моторная, премоторная и префронтальная, определяющих особенности семиотики ЭП [78]. *Моторная СЛЭ.* ЭП развиваются из очага в области передней центральной извилины (моторная кора) проявляются клоническими судорогами лица, руки, ноги или гемиклоническими пароксизмами, Джексоновским маршем, иногда с последующим развитием паралича Тодда.

*Премоторная СЛЭ.* ЭП исходят из дополнительной сенсомоторной зоны, проявляются билатеральными асимметричными пароксизмами («по типу цифры 4»). Возможно начало с ощущения жжения с последующей вокализацией и тоническим напряжением руки контралатерально очагу.

*Префронтальная СЛЭ.* ЭП из дорсолатеральных и орбитофронтальных отделов лобной коры начинаются с тонического поворота глаз, а затем головы в противоположную очагу сторону; возможно развитие ЭП с вокализацией (вопли, стоны, сопение, кашель и др.) и сложными двигательными актами с гиперкинетическими проявлениями (педалирование, боксирование, сексуальные движения тазом); иногда встречается изолированная аура с нарушением когнитивных функций в виде «наплыва насильственных мыслей».

Все ЭП при СЛЭ могут протекать, как при сохранном сознании, так и с выключением сознания, часто наблюдается трансформация в БТКП. Общая характеристика ЭП при СЛЭ: кратковременность (максимум минута), высокая частота жестовых автоматизмов, постуральных и моторных феноменов, серийных судорожных приступов и эпилептического статуса, наличие ингибиторных феноменов (застывание, замирание, внезапное падение), минимальная постиктальная спутанность, серийное циклолептическое течение и преимущественное возникновение в ночное время [5].

СЛЭ часто путают с генерализованными эпилепсиями вследствие персистирования приступов с генерализованным дебютом (псевдоабсансов, миоклонус век с абсансами), быстрой билатеральной синхронизацией возбуждения (ЭЭГ) и моторной активности [79]. Иctalная ЭЭГ зависит от характера приступов. Наиболее часто констатируется низкоамплитудная быстрая активность в одном из лобных отведений, бифронтально или диффузно (Low Amplitude Fast Activity – LAFA) [80].

Неврологический статус зависит от этиологии СЛЭ. Возможно формирование контралатерального гемипареза, атаксии, тугоподвижность и замедленность мыслительных процессов, признаки лобной психики, у детей - умственная отсталость, трудности обучения [78].

### **1.6.2.3. Симптоматическая теменная эпилепсия (СТЭ).**

СТЭ - наиболее редкая форма в группе СФЭ, обычно к структурная, в 1/3 всех случаев – опухолевого генеза [81], реже развивающаяся на основе ФКД, порэнцефалических кист, кортикальных дисплазий, ОНМК и др. Особо выделяют перинатальное ишемическое поражение на границе кровоснабжения ветвей средней и задней мозговых артерий (“watershed lesion”) с последующим развитием алигиирии в зоне соединения теменной и затылочной долей [82].

*Клиника.* Дебют СТЭ возможен в любом возрасте. Семиотика ЭП связана с локализацией очага и распространением возбуждения на соседние регионы. Выделяют несколько клинических форм СТЭ (передняя, задняя, нижняя, парацентральная) [78]:

*При передней СТЭ* ЭП характеризуется в основном сенсорными феноменами (парестезиями, иногда болями или онемением, сенсорным Джексоновским маршем в контралатеральных конечностях) – «гемисенсорная» или «сенсомоторная» эпилепсия. Распространение возбуждения на рядом лежащие регионы сопровождается: присоединением зрительных иллюзий (на затылочную долю *при задней СТЭ*); головокружения, вегетативных абдоминальных симптомов, иногда с остановкой активности и автоматизмами (на височную долю *при нижней СТЭ*); моторных клонических феноменов (на моторную кору передней центральной извилины). У детей часто наблюдаются внезапно возникающие тонические билатеральные или аксиальные судороги, которые могут переходить в серии (распространение на лобную долю) [83].

*При парацентральной СТЭ* (очаг в области парацентральной дольки) ЭП проявляются сенсорными нарушениями в форме парестезии, жжения, болей в области гениталий, внутренних поверхностей бедер, ощущением оргазма, возможно появление БТКП, ЭП с

нарушением речи при сохранности сознания, метаморфозий, анозогнозии и аутогнозии в конечностях.

У пациентов с СТЭ нередко выявляется гемигипестезия по проводниковому типу, иногда в сочетании с легкой пирамидной недостаточностью контралатерально очагу. Возможны умеренные когнитивные расстройства. ЭЭГ исследование выявляет эпилептиформную активность в теменных, теменно-затылочных или теменно-задневисочных отведениях, нередко – билатерально. Возможно появление феномена вторичной билатеральной синхронизации, а также продолженного регионального замедления. При позднем дебюте СТЭ необходимо, в первую очередь, исключить объемные образования. Прогноз зависит от этиологии СТЭ, частоты приступов и выраженности когнитивных нарушений.

#### **1.6.2.4. Симптоматическая затылочная эпилепсия (СЗЭ).**

СЗЭ – редкая (5% всех эпилептических синдромов) обычно структурная, наиболее часто развивающаяся на основе: ФКД, последствий перинатальных энцефалопатий (затылочная алигирия), окципитальных кальцификатов целиакией (синдром Гобби), сосудистых аномалий (в т.ч. синдром Штурге–Вебера), MELAS-синдрома, опухолей или ОНМК в области затылочных долей. СЗЭ нередко относится к эпилепсиям со смешанной этиологией, генетической и структурной. [82].

Заболевание дебютирует в любом возрасте. Иктальные клинические симптомы подразделяются на зрительные нарушения (простые и сложные зрительные галлюцинации, зрительные иллюзии, пароксизмальный амавроз, пароксизмальное сужение полей зрения с появлением скотом), глазодвигательные нарушения (трепетание век, нистагм, девиация глазных яблок в контралатеральную очагу сторону), вегетативные расстройства (головная боль, рвота, побледнение лица, двусторонний миоз) и ассоциативные феномены, связанные с распространением возбуждения на теменную кору (анозогнозия, акалькулия, апраксия, аутогнозия). Типична высокая частота ЭП, особенно фокальных сенсорных зрительных приступов (стар.: изолированные зрительные ауры), иногда сливающихся в «фуги» или статус фокальных приступов высокой продолжительности (status amavroticus) [78]. Распространение возбуждения из затылочной коры вперед приводит к развитию лобной эпилепсии дополнительной моторной зоны [82]. В этих случаях начало приступа указывает на вовлечение зрительной коры.

Нередко у пациентов с СЗЭ выявляются косоглазие, нарушение конвергенции, снижение зрения, возможны зрительная агнозия («корковая слепота»), сужение полей зрения контралатерально очагу, когнитивные нарушения.

Иногда СЗЭ необходимостью дифференциации с мигренью и идиопатической фокальной (самолимитирующейся) затылочной эпилепсией, которые имеют сходство клинических проявлений.

На ЭЭГ обнаруживается региональная пик-волновая активность в одном из затылочных отведений, биокципитально, нередко с распространением на теменные и височные отведения или диффузно. В отличие от ДЭПД при идиопатической затылочной эпилепсии, эпилептиформная активность при СЗЭ не исчезает при записи ЭЭГ с открытыми глазами. При массивном структурном дефекте возможно появление продолженного регионального замедления [80]. Данные нейровизуализации зависят от этиологии СЗЭ. СЗЭ взрослых часто имеет серьезный прогноз, фармакорезистентность развивается у трети пациентов [84]. Дети с ФКД затылочной доли как правило – кандидаты на хирургическое лечение [85].

#### **1.6.2.5 Синдром (энцефалит) Кожевникова–Расмуссена и эпилепсия Кожевникова.**

*Эпилепсия Кожевникова (ЭК)* - отдельная форма эпилепсии, но не нозологически самостоятельное заболевание, полиэтиологичное по своей природе, проявляющееся *симптомокомплексом ЭК*: облигатное наличие постоянного миоклонуса, обычно в сочетании с фокальными моторными, билатеральными судорожными эпилептическими приступами и очаговыми неврологическими симптомами [86]. Симптомокомплекс ЭК встречается при большом количестве различных неврологических заболеваний: энцефалиты (вирусные, энцефалит Кожевникова-Расмуссена, цистицеркоз и другие), инфекционные заболевания головного мозга с масс-эффектом (абсцесс, туберкулома, гумма), травматические, сосудистые (ишемические, геморрагические, венозный тромбоз), опухоли головного мозга, ФКД [87]. В России эпилепсия Кожевникова наиболее часто встречается при клещевом энцефалите и синдроме Кожевникова – Расмуссена.

*Синдром (энцефалит) Кожевникова–Расмуссена (СКР)* – тяжелое прогрессирующее заболевание головного мозга, подострый прогрессирующий очаговый энцефалит, предположительно аутоиммунной природы (не установлено). Возможные причины [88]: хроническая вирусная инфекция; острая вирусная инфекция, приводящая к локальным иммунным изменениям; аутоиммунный механизм, не связанный с инфекцией. У пациентов с СКР обнаружен повышенный титр антител к глутаматным (GluR3) рецепторам (не имеет диагно-

стического значения) [89]. В соответствии с проектом классификации (2001) [69], СКР относится к группе симптоматической фокальной неокортикальной эпилепсии; по этиологической классификации эпилепсий (2017) [63] – к смешанной форме: иммунной и структурной.

Для СКР характерна клиническая триада: ЭП, двигательные нарушения (центральный гемипарез) и расстройство высших психических функций в сочетании с неуклонно прогрессирующим течением, тяжелой инвалидизацией и возможным летальным исходом. Дебют СКР в широком возрастном диапазоне, чаще – от 1 до 14 лет, с пиком в 5-8 лет, описаны случаи дебюта во взрослом возрасте [90]. Обычно заболевание начинается с фокальных моторных или билатеральных судорожных приступов, реже – фокальных приступов с автоматизмами и фокальных не моторных приступов, часто – с эпилептического статуса. Наиболее характерны ЭП, исходящие из моторной коры лобной доли. Выделяют 3 клинических стадии ЭКР [91]:

*1 стадия (продромальный период, до 7 месяцев)* – дебют заболевания с простых парциальных моторных ЭП (которым может предшествовать соматосенсорная аура) или с БТКП. Частота ЭП постепенно нарастающая. Постепенно формируется постприступный парез. Тогда, присоединяются унилатеральные миоклонические приступы.

*2 стадия (активный период, до 8 месяцев)* - частые, продолжительные ЭП со статусным течением, постоянным эпилептическим миоклонусом в одной половине тела (симптомокомплекс ЭК). Постприступный парез. Тогда сменяет перманентный гемипарез, присоединяются проводниковая гипестезия, выпадение полей зрения, расстройства психики и речи.

*3 стадия (стабилизация, в 80% до 3 лет от начала заболевания)* – стабилизация или урежение частоты ЭП при одновременном прогрессировании неврологических расстройств. У ¼ детей присоединяются нейроэндокринные нарушения: ожирение, преждевременное половое развитие [92].

Диагностические критерии СКР на основании European consensus statement [93] состоят из двух частей (А и В), представленных в таблице N1.

Таблица 1

.Диагностические критерии СКР на основании European consensus statement

Часть А	1. Клиника. Фокальные эпилептические приступы (с или без эпилепсии Кожевникова) в сочетании с односторонним кортикальным дефицитом.
---------	---

	<ol style="list-style-type: none"> <li>2. ЭЭГ. Латерализованное по одной гемисфере замедление с эпилептиформной активностью или без нее. ЭЭГ- паттерны, указывающие на фокальный характер приступов.</li> <li>3. МРТ. Фокальная кортикальная атрофия, локализованная в одной гемисфере, в сочетании хотя бы с одним из двух указанных ниже признаков: гиперинтенсивный сигнал от серого или белого вещества в режимах T2/FLAIR; гиперинтенсивный сигнал или атрофия ипсилатеральной головки хвостатого ядра.</li> </ol>
Часть В	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Клиника. Эпилепсия Кожевникова или нарастающий односторонний кортикальный дефицит.</li> <li>2. МРТ. Нарастающая (при исследовании в динамике) фокальная кортикальная атрофия, локализованная в одной гемисфере.</li> <li>3. Гистопатология (биопсия мозга). Критерий подтверждения: признаки энцефалита с преобладанием Т-клеток, активацией микроглии (формирование узелков в большинстве случаев, но не строго обязательно) и реактивным астроглиозом. Критерий исключения: большое количество паренхимальных макрофагов, В-клеток или плазмменных клеток, а также включений частиц вирусов.</li> </ol>

Диагноз СКР может быть установлен только при наличии всех 3 критериев части А (первый этап) или любых 2 критериев части В (второй этап). Второй этап включает проведение церебральной биопсии. При установлении диагноза СКР важно обследование пациентов в динамике: сравнение клинических данных, результатов ЭЭГ и МРТ исследования.

Прогноз при СКР всегда очень серьезный и определяется своевременностью хирургического лечения, которое позволяет остановить проявления разрушительной фармакорезистентной эпилепсии. Инвалидизация при СКР всегда выражена и обусловлена высокой частотой эпилептических приступов, наличием гемипареза и нарушением высших психических функций [89].

### **1.6.3. Идиопатические (генетические, самоограниченные) фокальные эпилепсии с началом в детском возрасте. Клиническая картина.**

Термин самоограниченные эпилепсии означает возраст-зависимый их характер с высокой вероятностью спонтанной ремиссии по приступам в определенном возрасте

#### **1.6.3.1. Синдром Панайотопулоса**

Синдром Панайотопулоса – эпилептический синдром с началом в раннем детстве с фокальных вегетативных приступов, которые часто носят пролонгированный характер. Синдром относится к эпилепсиям со сложным типом наследования, оба пола страдают одинаково часто. Перинатальный анамнез не отягощен, у 5-17% детей в анамнезе фебрильные судороги.

Дебют приступов в возрасте от 1 года до 14 лет (чаще между 3 и 6 годом жизни). Приступы у большинства пациентов редкие, в 25% всех случаев имеет место единственный эпизод (он может быть эпилептическим вегетативным статусом), в 50 % всех случаев общее число приступов за время болезни равно 6. У некоторых пациентов могут отмечаться довольно частые приступы. В 2/3 всех случаев приступы отмечаются во сне. Во время приступа отмечаются гастроинтестинальные симптомы (тошнота, рвота), бледность, цианоз, расширение зрачков, нарушения терморегуляции, частоты дыхания и сердцебиения. Могут отмечаться недержание мочи и гиперсаливация. По мере развития приступа возникает нарушение сознания, развивается поворот головы и глаз в сторону, иногда - гемиклонии. Приступ продолжается от нескольких минут до часов с формированием вегетативного эпилептического статуса. По завершении статуса резидуального неврологического или когнитивного дефицита нет.

Неврологический статус детей нормален, их развитие и когнитивные функции не страдают. Тем не менее в период активного течения эпилепсии может отмечаться негрубый речевой дефицит.

На межприступной ЭЭГ – на фоне нормальной биоэлектрической активности мультифокальные повторные спайки или комплексы острая-медленная волна высокой амплитуды у 90% детей, разряды могут менять свою локализацию. Наиболее частая локализация - затылочные отведения (в 60% всех случаев). В небольшом проценте случаев могут отмечаться генерализованные разряды и низкоамплитудные спайки. В 10 % всех случаев однократная рутинная ЭЭГ разрядов не выявляет.

МРТ головного мозга нормальна. Если у пациента отсутствуют атипичные черты синдрома, то проведение МРТ не является обязательным.

Спонтанная ремиссия наступает обычно через несколько лет с момент начала эпилепсии (в возрасте 11-13 лет)

### **1.6.3.2. Детская эпилепсия с центрo-темпоральными спайками (роландическая эпилепсия)**

Детская эпилепсия с центрo-темпоральными спайками (более раннее название – доброкачественная эпилепсия детства с центрo-темпоральными спайками или роландическая эпилепсия) – самоограниченная эпилепсия раннего школьного возраста с короткими гемифациальными приступами, типичными разрядами на ЭЭГ и спонтанной ремиссией в позднем подростковом возрасте.

Имеет сходные клинические и энцефалографические черты с атипичной детской эпилепсией с центрo-темпоральными спайками, эпилептической энцефалопатией с продолженной спайк-волновой активностью во сне и синдромом Ландау – Клеффнера. Все эти синдромы могут рассматриваться как спектр состояний, и возможен переход пациента из одного синдрома в другой по мере течения болезни.

Тип наследования считается сложным (мультифакторным). Оба пола страдают одинаково часто. У sibсов могут отмечаться сходные разряды без приступов (аутосомно-доминантный тип наследования разрядов). В 10% всех случаев у родственников может отмечаться эпилепсия (чаще не детская эпилепсия с центрo-темпоральными спайками).

Перинатальный анамнез не отягощен. Возможны фебрильные судороги в анамнезе (в 5-15% всех случаев). В очень небольшом проценте случаев происходит эволюция из синдрома Панайотопулоса.

Начало приступов в возрасте от 3 до 14 лет (с пиком частоты в 9-10 лет). Приступ заключается в клонических сокращениях половины лица (губы, языка, щеки) и имеет лобно-теменно-оперкулярное происхождение. Отмечаются трудности артикуляции (афазия), жевания и глотания, а также гиперсаливация. Приступы короткие (менее 5 минут), редкие (большинство пациентов имеют менее 10 приступов за всю историю болезни), иногда бывает несколько приступов в течение дней или недель с последующим большим межприступным интервалом в несколько месяцев. Приступ может эволюционировать в ипсилатеральный клонический в руке, ипсилатеральный гемиклонический или в билатеральный тонико-клонический. Возможен парез Тодда.

Неврологический статус нормален. Развитие и когнитивные функции не страдают до начала эпилепсии. Во время ее активного течения может обнаруживаться поведенческий и когнитивный дефицит, особенно в речевой сфере. Если дефицит имеет серьезный характер необходима запись ЭЭГ сна. Дефицит становится меньше, когда приступы проходят.

Межприступная ЭЭГ – нормальная биоэлектрическая активность с сохранением архитектуры сна. Высоко амплитудные центрo-темпоральные спайки или комплексы острая-медленная волна, активируемые во время дремоты и сна. Могут быть как уни-, так и билатеральными, могут фиксироваться и вне центрo-темпоральные области – в теменной, заты-



лочной и лобной доле. Имеют типичную морфологию с максимальным негативным компонентом в центрo-темпоральных областях (C3/C4 and T3/T4) и максимальным позитивным компонентом в лобных отведениях. Если имеет место стойкое фокальное замедление без центрo-темпоральных спайков или диффузное замедление необходимо думать о других эпилептических синдромах.

МРТ головного мозга нормальна или имеются неспецифические изменения. Если отсутствуют атипичные клинические и энцефалографические черты, то проведение МРТ не является обязательным.

Приступы обычно проходят к 13 годам, изредка к 18 годам.

### **1.6.3.3. Детская затылочная эпилепсия тип Гасто**

Детская затылочная эпилепсия тип Гасто – самоограниченная детская эпилепсия с началом в позднем детском возрасте с хорошо контролируруемыми приступами и ремиссией, наступающей через 2-4 года после начала приступов.

Тип наследования не известен (предполагается сложный/полигенный). Примерно в трети всех случаев имеется отягощенность по фебрильным судорогам и эпилепсии, а также сообщается о мигрени у родственников (9-16%). Оба пола страдают одинаково часто.

Приступы начинаются в возрасте от 15 месяцев до 19 лет с пиком в 8-9 лет. Характерны частые фокальные сенсорные зрительные приступы, с быстрым началом короткие (чаще несколько секунд, у большей части до трех минут, редко – продолжительностью до 20 минут). Зрительные феномены представляют собой разноцветные маленькие круги, возникающие на периферии зрения идвигающиеся горизонтально, постепенно увеличиваясь в размерах, что может сопровождаться поворотом глаз или головы в ипсилатеральную фокусную сторону. Могут отмечаться другие приступные симптомы со стороны затылочной доли, включая слепоту, сложные зрительные галлюцинации, зрительные иллюзии (например, иллюзия движения глазных яблок), боль в орбитальной области

Перинатальный анамнез не отягощен.

Неврологический статус нормален. Развитие ребенка и его когнитивные функции не страдают, лишь у некоторых пациентов описано незначительное нарушение когнитивных функций.

ЭЭГ – на межприступной ЭЭГ у большинства пациентов на фоне нормальной биоэлектрической активности отмечаются спайки или комплексы спайк-медленная волна в затылочных отведениях. Иногда подобные изменения определяются только во сне. Характерна фоточувствительность по типу «fixation-off» - в 20-90%. В 20 % всех случаев имеет

место сочетание спайк-волновой активности с центрo-темпоральными спайками или генерализованными спайк-волновыми разрядами. На ЭЭГ в начале приступа отмечается уменьшение обычной спайк-волновой активности с последующим внезапным развитием быстрых ритмов низкой амплитуды в затылочных отведениях. В то же время возможно и наличие медленной спайк-волновой активности в момент клоний глазных яблок или приступной слепоты.

МРТ головного мозга нормальна.

Ремиссия по приступам наступает у 50-60% пациентов через 2-4 года с момента начала эпилепсии

#### **1.6.4. Эпилептические синдромы детского возраста, генерализованные (клиническая картина)**

##### **1.6.4.1. Фебрильные приступы (ФП). Фебрильные приступы плюс.**

ФП – эпизоды эпилептических приступов, возникающих в младенческом или детском возрасте во время лихорадки, не связанной с инфекцией. Около 5% детей в общей популяции имеют в анамнезе ФП. Риск трансформации ФП в эпилепсию составляет 2-5%, повторяемость – до 40% [94].

При ФП обнаружены различные генные и хромосомные аномалии, в частности, изменения в хромосоме 2q23-24 [95]. Идентифицировано более 20 генов, мутации в которых приводят к возникновению трех групп генетических эпилепсий, дебютирующих с ФП, которые могут иметь как доброкачественное, так и прогрессирующее течение с присоединением очаговой неврологической симптоматики и интеллектуального дефицита. ФП могут наблюдаться у больных с хромосомной патологией, при некоторых наследственных нейродегенеративных болезнях и моногенных наследственных синдромах. Их следует дифференцировать с нейроинфекциями (менингиты, энцефалиты), а также с тяжелой миоклонической эпилепсией младенчества, при которой ФП долгое время - единственный тип ЭП.

*Доброкачественные (типичные) ФП* дебютируют в возрасте от 6 мес. до 5 лет (ср. 20 мес.), проявляются ГТКП; реже (10%) – фокальными моторными ЭП с остановкой активности и автоматизмами и «височными синкопе». Их продолжительность обычно не превышает 5 минут. Риск возникновения при наличии ФП у одного из родителей - 20%, у обоих родителей – 55% [94].

*Атипичные ФП* характеризуются следующими проявлениями [71]: возраст дебюта до 6 мес. или после 5 лет; продолжительность более 30 мин; наличие фокального компонента в структуре ФП; постприступных симптомов выпадения, очаговых симптомов или

интеллектуального дефицита, регионального продолженного замедления в одном из височных отведений на интериктальной ЭЭГ. Они имеют место в анамнезе 30% пациентов с резистентными формами эпилепсии; трансформируются в структурную фокальную эпилепсию, чаще в палеокортикальную височную (15% всех случаев).

Описан синдром идиопатической (генетической) генерализованной эпилепсии «*фебрильные судороги плюс*» [96], который наследуется по аутосомно-доминантному типу (локус 19q13.1; натриевая каналопатия), известны и другие его генетические варианты. При этом заболевании ФП возникают в сочетании с другими типами ЭП. Критерии диагноза: дебют от 4 месяцев до 9 лет; частые семейные случаи эпилепсии или ФП; наличие простых (типичных) ФП; облигатный тип приступов – частые генерализованные тонико-клонические судороги, возникающие как при температуре, так и без нее.

Показана возможность наличия при синдроме «*фебрильные судороги плюс*» не только генерализованных, но и фокальных эпилептических приступов, чаще по типу «*роландических*» и «*затылочных*». В связи с этим синдром не является «чисто генерализованной» формой эпилепсии [97]. В настоящее время выделяют следующие фенотипы при ФП.

1. ФП как зависимое от возраста состояние, без трансформации в эпилепсию (до 90% всех случаев ФП).
2. Идиопатическая эпилепсия с фебрильными приступами плюс.
3. Типичные ФП, предшествующие идиопатической генерализованной эпилепсии.
4. Типичные ФП, предшествующие идиопатической фокальной эпилепсии.
5. Атипичные ФП с трансформацией в структурную фокальную эпилепсию.
6. ФП при синдроме Драве (частые ФП с альтернирующими гемиконвульсиями).
7. ФП с последующим развитием генетических эпилепсий (иных, чем синдром Драве): синдром Ангельмана, синдром мутации в гене PCDH19 и пр.

При атипичных ФП возможно наличие очаговых неврологических симптомов, задержки психомоторного развития, причем эти признаки обычно появляются еще до дебюта ФП. При высокой продолжительности ФП и статусе ФП возможно развитие острой церебральной ишемии с гемипарезом. В этом случае речь идет о тяжелом эпилептическом синдроме - «ННЕ» – *Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome*: эпилепсия с гемиконвульсивными приступами и гемипарезом [98], который является результатом длительных гемиконвульсивных приступов (фокальный эпилептический статус) на фоне гипертермии, вызванной в большинстве случаев экстрацеребральными причинами, и приводящих к развитию отека с исходом в «церебральную гемиатрофию». Синдром ННЕ у детей часто имеет

серьезный прогноз [99]. После длительных ФП с исходом в гемипарез эпилепсия развивается в 75% случаев, часто с тяжелым течением и фармакорезистентностью (у 2/3 пациентов).

#### **1.6.4.2. Эпилепсия с миоклоническими абсансами (синдром Тассинари)**

Эпилепсия с миоклоническими абсансами (ЭМА) - идиопатическая генерализованная форма эпилепсии, которая не является единым заболеванием. Семейные случаи редки. Описана клиника ЭМА при ряде хромосомных и метаболических заболеваний (синдром Ангельмана, патология 12, 15, 20 хромосом). Всем пациентам с ЭМА необходимо проводить углубленные генетические исследования: хромосомный микроматричный анализ, панель наследственных эпилепсий. [100].

*Диагностические критерии* [101]. Дебют ЭМА от 1 до 12 лет (средний – 7 лет) с миоклоническими абсансами, реже с ГТКП (30%) с последующим присоединением абсансов; в 10% случаев предшествуют ФП.

«Ядро клинической картины» ЭМА - типичные сложные абсансы с массивным миоклоническим компонентом в мышцах плечевого пояса и рук, носящие ритмичный билатерально-синхронный и симметричный характер. При этом может наблюдаться легкий наклон туловища и головы вперед (пропульсия), отведение и приподнимание плеч (тонический компонент). У большинства пациентов отмечаются короткие серийные кивки головой, синхронно с подергиваниями плеч и рук. Иногда они не удерживают равновесие и падают. Характерна высокая частота (десятки и сотни в сутки) и продолжительность серий приступов (10-40 сек); в 20% случаев по утрам возникает статус абсансов («пик-волновой ступор»), в 50% - абсансы сочетаются с ГТКП, обычно при пробуждении.

У половины пациентов констатируются анизорефлексия, анизотония, легкая атаксия и когнитивные расстройства.

На ЭЭГ основная активность фона сохранна. Основной ЭЭГ-паттерн – продолженные высокосинхронизированные разряды комплексов пик и полипик-волна 3 Гц. Эпилептиформная активность и миоклонус легко провоцируется гипервентиляцией. Возможны региональные эпилептиформные паттерны в сочетании с генерализованными (15%) и диффузная кортикальная субатрофия при нейровизуализации (20%). В диагностике важна полиграфическая запись: видео-ЭЭГ мониторинг в комбинации с электромиографией [80].

Практически у всех пациентов с ЭМА возможно достижение хорошего контроля над ЭП, но только у трети – ремиссии [102]. Инвалидизация определяется частотой приступов (особенно – ГСП) и выраженностью когнитивных нарушений.

### 1.6.4.3. Эпилепсия с миоклонически – атоническими приступами (синдром Дуже)

Эпилепсия с миоклонически – атоническими приступами (МАЭ) - идиопатическая генерализованная форма эпилепсии, не является единым заболеванием, представляет собой клинико– электроэнцефалографический симптомокомплекс, имеющий, как генетическую (чаще), так и структурную этиологию. Семейные случаи заболевания редки. Нормальное развитие детей до момента дебюта приступов и отчетливое когнитивное снижение после их дебюта сближают ЭМА с эпилептическими энцефалопатиями [103,104].

*Диагностические критерии* [105]. Дебютирует МАЭ - от 1 до 5 лет с ГТКП (75%), возникающих в любое время суток. В 10% случаев предшествуют ФП. Типичные для МАЭ миоклонические и миоклонически-атонические приступы присоединяются обычно только после 3-4 лет и проявляются короткими, молниеносными, обычно асинхронными и аритмичными подергиваниями в проксимальных отделах ног и рук. Характерно появление миоклонических “кивков”, при которых ребенок совершает короткое кивательное движение с легкой пропульсией туловища и приподниманием плеч («активные кивки»). Нередко приступы возникают многократно в течение одной минуты или даже постоянно, особенно – после пробуждения (эпилептический статус). При миоклониях в мышцах ног возникают каскадные приседания с внезапным падением на колени или ягодицы. При этом сознание сохранно. У 60-90% детей наблюдаются типичные абсансы, а также абсансы с миоклоническим компонентом. Частота абсансов высокая, с максимумом в утренние часы.

Часто имеют место признаки пирамидной недостаточности, координаторных нарушений, когнитивных расстройств.

В ЭЭГ основная активность фона сохранна. Главный ЭЭГ-паттерн – короткие генерализованные разряды пик и полипик-волновой активности интериктально и иктально. Возможно появление и региональной пик-волновой активности. [106]. МРТ в большинстве случаев - норма.

Дифференцировать МАЭ необходимо с самокупирующейся миоклонической эпилепсией младенчества (преобладание миоклонуса в верхних конечностях и редкость приступов падений; хорошая реакция на монотерапию вальпроатами), структурной фокальной, обычно лобной, эпилепсией с псевдогенерализованными приступами (фокальные тонические приступы, атипичные абсансы, миоклонические пароксизмы, резистентность к терапии), синдромами Драве, Леннокса–Гасто и псевдо-Леннокса. Всем пациентам, имеющим фенотип МАЭ, необходимо проведение развернутых генетических исследований, а также высокоразрешающей МРТ.

Присоединение фокальных приступов значительно ухудшает прогноз [105]. Возможны трудности обучения, связанные с высокой частотой приступов [105].

#### **1.6.4.4. Детская абсансная эпилепсия (ДАЭ)**

ДАЭ - идиопатическая (генетическая) генерализованная эпилепсия (ИГЭ) с полигенным наследованием, дебютом в детском возрасте, проявляющаяся абсансами (основной вид приступов) и специфическим паттерном ЭЭГ – генерализованная пик-волновая активность с частотой 3Гц [107].

*Диагностические критерии.* Основной тип приступов при ДАЭ – типичные сложные абсансы дебютируют в возрастном интервале от 3 до 9 лет. Различают сложные абсансы с тоническим, миоклоническим, атоническим, вегетативным компонентами, а также с асимметричными проявлениями и с автоматизмами (фаринго-оральными или жестовыми). Важные характеристики абсансов при ДАЭ: провокация гипервентиляцией (у 100% нелеченных детей), эмоциональным напряжением (злость, страх, удивление, восхищение, огорчение), интеллектуальными факторами (отсутствие интереса, рассеянность внимания); продолжительность от 3 до 30 (обычно 5-15 секунд); частота – десятки и сотни в сутки (пикнолептическое течение). Приступы могут исчезать или урежаться при физических и интеллектуальных нагрузках. Истинную частоту приступов без видео-ЭЭГ-мониторинга установить трудно. Приступы, как правило, учащаются после пробуждения или к вечеру; сознание утрачивается полностью, после приступа - амнезия. У 10% детей с ДАЭ в анамнезе отмечается статус абсансов продолжительностью от нескольких часов до нескольких суток (пик-волновой ступор). ГТКП появляются у 1/4 больных редкими эпизодами в период пробуждения; в большинстве случаев присоединяются спустя 1-3 года после появления абсансов. На ЭЭГ – регистрируются продолжительные высокосинхронизированные пик-волновые комплексы частоты 3 Гц; отсутствуют даже минимальные когнитивные нарушения.

Клиническими критериями исключения диагноза ДАЭ являются [108]: одновременное наличие в клинической картине абсансов и ГТКП; неполное нарушение сознания или сохранность сознания в момент приступа; выраженные миоклонии век, единичные или неритмичные миоклонии головы, туловища или конечностей во время абсанса.

Дифференцировать ДАЭ необходимо с другими формами абсансных эпилепсий: юношеская абсансная эпилепсия, миоклонус век с абсансами (синдром Дживонса), синдром Тассинари (ЭМА), типичными абсансами в структуре СФЭ.

ДАЭ относят к возрастзависимым формам эпилепсии с благоприятным прогнозом в абсолютном большинстве случаев. Средняя продолжительность течения абсансов при ДАЭ составляет 6,6 лет. Обычно абсансы исчезают в возрасте 10–14 лет. Их исчезновение не

всегда означает выздоровление от эпилепсии, в пубертате возможно возникновение ГСП. В 6% всех случаев ДАЭ абсансы сохраняются и во взрослом возрасте, становясь редкими, или возникая на фоне провокации (недосыпание, менструация). При адекватном лечении наступает устойчивая ремиссия Прогноз [108,109]. Позднее назначение терапии и неадекватное лечение могут быть причинами терапевтической резистентности.

**1.6.4.5. Электrokлинические синдромы детства (кроме идиопатических фокальных эпилепсий и эпилептических энцефалопатий) приведены в таблице 2**

Таблица 2

Синдром	Краткая клиническая характеристика	Лабораторная диагностика
Самоограниченные неонатальные судороги и самоограниченная семейная неонатальная эпилепсия	Начало приступов с 4-7 дня жизни, прекращение приступов после 4-6 месяца (чаще к 6 неделе жизни) жизни у отдельных пациентов они остаются и дольше. Приступы, как правило, гемиклонии, захватывающие лицо и конечности и могут менять латерализацию. Другими симптомами могут быть тоническое напряжение, вокализация вегетативные симптомы и/или автоматизмы. Приступы короткие (до 3-х минут). У трети пациентов в момент приступа – цианоз и апноэ. Характерны кластеры коротких приступов в течение часов и дней Неврологический статус нормальный	Наиболее часто обнаруживаются мутации в гене <a href="#">KCNO2</a> , реже в гене <a href="#">KCNO3</a> Межприступная ЭЭГ – либо нормальна (10% случаев), либо фокальные и мультифокальные изменения. Паттерн «theta pointu alternant» у части пациентов МРТ головного мозга - норма

	Развитие детей не страдает, у некоторых пациентов потом отмечаются трудности обучения	
Самоограниченная семейная и несемейная инфантильная эпилепсия (синоним Доброкачественные семейные и несемейные судороги младенчества)	Начало приступов в младенческом возраст (от 3 до 20 месяцев с пиком в 6 месяцев) е, они могут быть частыми и не очень хорошо поддаются лечению, но потом спонтанно проходят (как правило, в течение 1 года с момента начала). Семейные случаи имеют аутосомно-доминантный тип наследования. Приступы носят фокальный характер с остановкой деятельности, нарушением осознанности, автоматизмами, поворотом головы и глаз в сторону и клоническими сокращениями. Часты гемиклонии или эволюция в билатеральный тонико-клонический приступ. Приступы короткие, но частые 5-10 в день, особенно в первые 1-3 дня, Приступы прекращаются, но через 1-3 месяца может быть рецидив. Небольшой процент пациентов имеют приступы и более старшем возрасте Развитие ребенка при этом не страдает. Неврологический статус нормален. У некоторых пациентов (с мутацией в гене <a href="#">PRRT2</a> ) может в	В 90% всех случаев находят мутацию в гене <a href="#">PRRT2</a> . Кроме того, описаны мутации в <a href="#">SCN2A</a> , <a href="#">KCNQ2</a> and <a href="#">KCNQ3</a> , <a href="#">SCN2A</a> Межприступная ЭЭГ как правило нормальная. Описан вариант со спайками по средней линии в медленном сне. МРТ головного мозга - норма



	дальнейшем развиваться пароксизмальная кинезиогенная дискинезия	
<p>Фебрильные судороги плюс, Генетическая эпилепсия с фебрильными судорогами плюс</p>	<p>Отличаются друг от друга наличием семейного анамнеза. Тип наследования при эпилепсии аутосомно-доминантный с неполной пенетрантностью, возможен сложный тип наследования.</p> <p>Эти синдромы обычно начинаются с фебрильных судорог в возрасте от 6 мес. до 6 лет. Фебрильных судорог бывает несколько, и они могут развиваться и после 6 лет. К пубертатному возрасту, как правило, проходят. Могут встречаться афебрильные судороги как фокальные, так и генерализованные - тонико-клонические, атонические, миоклонические, миоклонико-атонические или абсансы.</p> <p>Неврологический статус как правило нормален, и развитие детей не страдает.</p>	<p>С этой эпилепсией ассоциированы мутации в генах <a href="#">SCN1A</a>, <a href="#">SCN1B</a>, <a href="#">GABRG2</a> и <a href="#">PCDH19</a>.</p> <p>Межприступная ЭЭГ либо нормально, либо отмечается генерализованная спайк-волновая активность</p> <p>МРТ головного мозга - норма</p>
<p>Эпилепсия с миоклонически-атоническими приступами (синоним синдром Дузе)</p>	<p>Этот синдром часто относят к эпилептическим энцефалопатиям. Семейный анамнез может быть отягощен по эпилепсии. Предполагается сложный/полигенный тип наследования с вариабельной пенетрантностью</p>	<p>В небольшом проценте случаев находят мутации в генах <a href="#">SCN1A</a> и <a href="#">SLC2A1</a>.</p> <p>Межприступная ЭЭГ – генерализованная спайк-волновая активность</p> <p>Приступная ЭЭГ миоклонически-атонического</p>

	<p>Приступы с началом между 6 мес. и 6 годом жизни (пик с 2-х до 4-х лет). Чаще встречается у мальчиков (2:1).</p> <p>В 2/3 всех случаев миоклонически-атоническим приступам и миоклониям предшествуют фебрильные судороги и генерализованные тонико-клонические приступы. Кроме выше описанные часто бывают атонические приступы, у половины – абсансы с атоническим или миоклоническим компонентом, атипичные абсансы, редко – тонические приступы. Характерен как статус как статус миоклонически-атонических приступов, так и бессудорожный эпилептический статус с нарушением осознанности (на его фоне миоклонии и атонические приступы)</p> <p>Неврологический статус нормальный. Развитие ребенка и его когнитивные функции сначала не страдают, но после начала приступов могут возникать их нарушения.</p>	<p>приступа – во время миоклонии генерализованный спайк-полиспайк, атонии – генерализованная медленная волна</p> <p>МРТ головного мозга - норма</p>
<p>Эпилепсия с миоклонией век (синоним синдром Дживонса)</p>	<p>Сложный/полигенный тип наследования. Частая семейная отягощенность по эпилепсии (в 40-80% всех случаев)</p>	<p>Приступная ЭЭГ – генерализованная активная спайк-полиспайк-медленная волна высокой амплитуды с частотой 3-6 Гц</p>

	<p>Начало приступов в возрасте от 2 до 14 лет (пик 6-8 лет)</p> <p>Чаще встречается у девочек (2:1)</p> <p>Приступы в виде коротких, повторных, часто ритмичных миоклоний век с одновременным подведением глаз вверх и запрокидывания головы назад.</p> <p>Приступы короткие (менее 6 сек), частые (много раз в день) и фармакорезистентные.</p> <p>Миоклонии век провоцируются закрытием глаз. Все пациенты фотосенситивны, и приступы часто провоцируются, например, когда пациенты выходят из относительной темноты на яркий свет. Примерно в 20% случаев отмечается статус миоклоний век с негрубым нарушением осознанности и ответных реакций. Миоклонии век могут быть на фоне сохранной осознанности или с ее нарушением, могут ассоциироваться с абсансами.</p> <p>Если абсанс с миоклонией век развивается, то нарушение осознанности, как правило, неполное.</p> <p>В 10% могут отмечаться фебрильные приступы, редко и преимущественно у взрослых - генерализованные тонико-клонические приступы (часто не</p>	<p>Клинические события и приступная ЭЭГ прекращаются в полной темноте.</p> <p>Межприступная ЭЭГ – короткие вспышки быстрых (3-6 Гц) генерализованных комплексов полиспайк-медленная волна.</p> <p>Закрытие глаз и фотостимуляция провоцируют разряды и часто вызывают миоклонии век с абсансом или без него. Разряд в ответ на фотостимуляцию по мере взросления становится меньше. Во сне разрядов становится меньше и они фрагментированы.</p> <p>МРТ головного мозга - норма</p>
--	---	---

	<p>спонтанные, а спровоцированные депривацией сна, приемом алкоголя или фотостимуляцией). Неврологический статус нормален. Развитие детей и их когнитивные функции, как правило, не страдают, но описаны отдельные пациенты с пограничным интеллектом, а также с умственной отсталостью.</p>	
--	--	--

#### **1.6.4.6. Эпилептические энцефалопатии.**

**Эпилептическая энцефалопатия** - состояние, при котором эпилептиформная активность на электроэнцефалограмме вносит свой вклад в когнитивные и поведенческие нарушения. При этом глобальный или избирательный дефекты могут нарастать со временем. По тяжести проявлений эпилептические энцефалопатии представляют собой спектр состояний и могут наблюдаться при любой эпилепсии и в любом возрасте, но чаще они дебютируют в детском возрасте. Синдромы, относящиеся к эпилептическим энцефалопатиям, могут быть как генетическими (моногенные случаи синдрома Веста, синдром Драве и др.), так и приобретенными (например, тот же синдром Веста, но в результате гипоксически-ишемической энцефалопатии новорожденных). Многие эпилептические энцефалопатии сопровождаются «массивной» эпилептиформной активностью на ЭЭГ, и уменьшение этой активности может привести к улучшению развития ребенка [63]. Под «массивной» эпилептиформной активностью подразумевается наличие частых эпилептиформных разрядов. Характер межприступной активности зависит от возраста пациента. На первом - втором году жизни – это ЭЭГ паттерны «вспышки-подавления», классическая и модифицированная гипсаритмия, мультифокальная активность. Позже это может быть продолженная спайк-волновая активность сна (синоним электрический эпилептический статус сна) или медленные спайк-волновые разряды бодрствования, активирующиеся во время сна и во сне больше, чем в бодрствовании, имеющие тенденцию к билатеральной синхронизации, свойственные синдрому Леннокса-Гасто. Массивная эпилептиформная активность отмечается не у всех пациентов с

эпилептическими энцефалопатиями (может появляться по мере прогрессирования болезни, например, при синдроме Драве).

Как правило, эпилептические энцефалопатии сопровождаются нарушением интеллектуального развития, развитием черт аутизма, негативно влияют на двигательные функции ребенка, и мало чувствительны к обычно применяемым противосудорожным препаратам.

К классическим эпилептическим энцефалопатиям относят следующие [110]:

- Синдром Отахара.
- Злокачественная эпилепсия детства с мигрирующими парциальными судорогами.
- Ранняя миоклоническая энцефалопатия.
- Синдром Веста.
- Синдром Леннокса-Гасто.
- Синдром Дузе.
- Синдром Драве.
- Синдром Ландау-Клеффнера.
- Синдромы с продолженной спайк-волновой активностью во сне (кроме синдрома Ландау-Клеффнера).
- Миоклонический статус непрогрессирующих энцефалопатий

Ниже приведена краткая клиническая характеристика классических эпилептических энцефалопатий [111]

Таблица 3.

Синдром	Краткая клиническая характеристика
Синдром Отахара.	<p>Ранняя инфантильная эпилептическая энцефалопатия – синдром с частыми рефрактерными приступами и тяжелой ранней энцефалопатией, которая приводит к сокращению продолжительности жизни и задержке развития. Доминируют тонические приступы; миоклонические приступы редки.</p> <p>Начало в первые месяцы жизни (1-3 мес). Перинатальный анамнез не отягощен. Неврологический статус соответствует этиологии синдрома, и задержка развития может предшествовать приступам. Характерна тяжелая степень психомоторного отставания с регрессом развития или без него.</p> <p>Возможна эволюция в синдромы Веста или Леннокса-Гасто.</p> <p>По этиологии синдром пересекается с ранней миоклонической энцефалопатией, и он может быть вызван структурным повреждением</p>

	<p>мозга, иметь моногенные причины (мутации в генах <i>STXBPI</i>, <i>SLC25A22</i>, <i>CDKL5</i>, <i>ARX</i>, <i>SPTANI</i>, <i>PCDH19</i>, <i>KCNQ2</i>, <i>SCN2A</i> и др), а также метаболическую этиологию (митохондриальные болезни, некетолическая гиперглицинемия, расстройства обмена пиридоксина/пиридоксаль-5 фосфата и др.)</p>
<p>Злокачественная эпилепсия детства с мигрирующими парциальными судорогами.</p>	<p>Синдром с рефрактерными приступами с началом в первый год жизни ребенка и с ассоциированной с ними тяжелой энцефалопатией. Фокальные приступы возникают независимо в обоих полушариях головного мозга, они могут мигрировать из одной области в другую случайным образом. Приступы часто длительные с эпизодами статусов. Прогноз неблагоприятный – с уменьшением продолжительности жизни и тяжелым неврологическим дефицитом. Более мягкое течение описано у отдельных пациентов.</p> <p>Может вызваться мутациями в генах <i>KCNT1</i>, <i>SCN1A</i>, <i>SCN2A</i>, <i>PLCB1</i>, <i>TBC1D24</i> и <i>CHD2</i>, но в большинстве случаев этиология остается неизвестной.</p>
<p>Ранняя миоклоническая энцефалопатия.</p>	<p>Синдром с частыми рефрактерными приступами и тяжелой ранней энцефалопатией, которая приводит к сокращению продолжительности жизни и задержке развития. Доминируют миоклонии (в этом отличие от синдрома Отахара)</p> <p>Начало приступов в первые два месяца жизни (более, чем в половине всех случаев до 10 дня жизни). Перинатальный анамнез не отягощен. Задержка развития может отмечаться как до начала приступов, так и появляться потом. В целом характерна тяжелая степень психомоторного отставания с регрессом развития или без него.</p> <p>Этиология – см. синдром Отахара. Из моногенных причин – мутации в <i>ErbB4</i>.</p>
<p>Синдром Веста.</p>	<p>Для синдрома характерно развитие эпилептических спазмов, чаще всего в первый год жизни ребенка. Обычно приступы сопровождаются глобальной задержкой развития с регрессом или без него. Спазмы начинаются в возрасте от 3 до 12 мес, иногда и позже. Младенец до начала спазмов может быть здоров или иметь неврологический дефицит, обусловленный структурным повреждением головного мозга. Синдром может эволюционировать из синдрома Отахара или других (преимущественно фокальных) эпилепсий с ранним началом (типичные для синдрома Веста клинические и ЭЭГ характеристика развиваются после 3-4 месяца жизни). Несколько чаще развивается у мальчиков. Как правило, глобальная задержка развития с регрессом</p>

	<p>или без него отмечается с началом эпилептических спазмов. Изредка встречаются пациенты с нормальным развитием.</p> <p>Этиология разнообразна: структурные изменения мозга пре- и перинатального происхождения (гипоксически-ишемическая энцефалопатия, инсульты, инфекции). Частой причиной являются туберозный склероз, синдром Айкарди и лиссэнцефалия. Необходимо исключать хромосомные аномалии – синдром Дауна и Миллера-Диккера, моногенные причины (мутации в генах ARX, CDKL5, SPTAN1, STXBP1 и др.), а также врожденные дефекты метаболизма.</p>
<p>Синдром Леннокса-Гасто.</p>	<p>Синдром характеризуется наличием нескольких типов приступов (наиболее характерны тонические приступы во сне, также отмечаются атипичные абсансы и атонические приступы), когнитивными и поведенческими нарушениями и диффузной медленной спайк-волновой активностью с пробегами быстрой активности на ЭЭГ.</p> <p>Начало приступов в возрасте от 1 до 7 лет (пик 3-5 лет). До появления приступов развитие ребенка может не страдать, или его неврологический статус может соответствовать врожденному или приобретенному структурному дефекту головного мозга. Характерен дефицит когнитивных функций, хотя иногда встречаются дети с нормальным интеллектом. Как правило, все-таки характерна стагнация развития или его регресс после начала приступов.</p> <p>От 10 до 30% всех случаев представляют собой эволюцию из синдромов Веста и Отахара.</p> <p>70% случаев связаны со структурными изменениями в головном мозге, в то же время моногенные спорадические мутации, по всей видимости, вызывают другие случаи без явной этиологии.</p>
<p>Синдром Драве.</p>	<p>Син. Тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества</p> <p>Для синдрома характерно начало в первый год жизни: у ребенка с нормальным развитием появляются длительные фебрильные и афебрильные фокальные (обычно гемиклонические) приступы, а также генерализованные тонико-клонические приступы. В возрасте от 1 до 4-х лет возможно также появление миоклоний и атипичных абсансов. Приступы обычно резистентны к терапии, и начиная со второго года жизни у ребенка развиваются когнитивные нарушения и нарушения поведения.</p> <p>Первые приступы развиваются с возраста 6 месяцев, у большинства – до 1,5 лет. Перинатальный анамнез не отягощен. Фебрильный характер первого приступа отмечается у 60%. Вакцинация может служить</p>

	<p>неспецифическим триггером синдрома, приступы могут начаться раньше, но вакцинация не влияет на конечный исход заболевания. Фебрильная провокация приступов может сохраняться всю жизнь пациента. Неврологический статус в начале заболевания нормальный, со временем могут развиваться атаксия и пирамидные симптомы. На первом году жизни развитие детей, как правило, нормальное с последующим плато или регрессом развития.</p> <p>В 75 % всех случаев находят мутацию в гене <i>SCN1A</i> (в 95% мутации спорадические), кодирующем натриевые каналы. Другие гены синдрома Драве - <i>GABARG2</i>, <i>SCN1B</i>, <i>SCN2A</i>.</p> <p>Драве-подобный фенотип описан и при мутациях в генах <i>PCDH19</i> и <i>SCN8A</i>.</p>
<p>Синдром Ландау-Клеффнера.</p>	<p>Для синдрома характерно подострое начало приобретенной афазии у ребенка с нормальным предыдущим речевым развитием и нормальными когнитивными функциями. Приступы отмечаются не у всех пациентов, и, если имеют место, то не частые. Тем не менее, существует высокий риск значительного резидуального речевого дефекта.</p> <p>Первые симптомы развиваются в возрасте от 2 до 8 лет (пик 5-7 лет), изредка - позже. Начальными проявлениями могут быть как афазия (40%), так и эпилептические приступы. Афазия развивается после приобретенной вербальной слуховой агнозии. Дети сначала перестают понимать обращенную речь, а потом страдает и моторная составляющая речи. Существует задержка с диагностикой, так как у детей подозревают наличие глухоты, мутизма или аутизма. Неврологический статус нормален, но в дополнение к речевым нарушениям имеются расстройства поведения (дефицит внимания, гиперактивность, агрессивность) и когнитивных функций, а также психиатрические симптомы. Речевые нарушения текут волнообразно с периодами обострений. Эпилептические приступы и изменения ЭЭГ как правило с возрастом проходят, но резидуальный речевой дефицит остается у большинства пациентов (в 80% всех случаев), и он может иметь серьезный характер (особенно при раннем начале синдрома).</p>
<p>Эпилептическая энцефалопатия с продолженной спайк-</p>	<p>Синдром, для которого характерна продолженная спайк-волновая активность во сне, эпилептические приступы и прогрессирующее ухудшение когнитивного, поведенческого и психиатрического функционирования.</p>



<p>волновой активностью во сне</p>	<p>Детская эпилепсия с центрo-темпоральными спайками, атипичная эпилепсия детства с центрo-темпоральными спайками, синдром Ландау-Клеффнера и данный синдром имеют схожие клинические и ЭЭГ характеристики, но с разным течением приступов и когнитивных нарушений. Поэтому они могут рассматриваться как спектр состояний, и конкретный пациент может переходить из одной части этого спектра в другую его часть.</p> <p>Начало приступов в возрасте от 2-х до 12 лет (пик с 4 до 5 лет), продолженная спайк-волновая активность во сне развивается несколько позже – через 1-2 года после начала приступов. Неврологический статус либо нормальный, либо изменен в соответствии со структурным повреждением головного мозга. Кардинальной характеристикой синдрома является прогрессирующее ухудшение когнитивных и поведенческих функций с развитием психиатрических симптомов. Страдают все когнитивные функции, включая речь и коммуникацию, ориентацию в пространстве и времени, внимание и социальное взаимодействие. Нарушения как правило носят тяжелый характер и несмотря на то, что симптомы со временем становятся менее выраженными, резидуальный неврологический дефицит остается после прекращения приступов и улучшениям на ЭЭГ (что происходит к возрасту 7 лет и старше)</p> <p>Причинами синдрома в одной трети случаев являются врожденные или приобретенные структурные изменения головного мозга, кроме этого возможны хромосомные аномалии и мутации в генах (например, синдром Ретта), также встречаются метаболические причины (митохондриальные болезни)</p>
------------------------------------	---

Кроме классических энцефалопатий существует достаточно большое количество тяжелых эпилепсий раннего детства, не укладывающихся клинически и/или энцефалографически в жесткие рамки выше указанных синдромов. Многие из них начинаются в первые полтора года жизни ребенка и являются генетически детерминированными моногенными заболеваниями (см. раздел Генетика эпилепсии). Эта группа носила название «ранних эпилептических энцефалопатий». Термин «Ранняя эпилептическая энцефалопатия» (сокр. англ. EIEE) заимствован из OMIM [112]. На

начало 2021 года ОМІМ насчитывает 88 моногенных ранних эпилептических энцефалопатий. Номер соответствует порядку описания: EIEE1. X-сцепленный синдром Веста, обусловленный мутацией в гене *ARX*) был описан первым. Например, EIEE6 – синдром Драве, обусловленный мутацией в гене *SCN1A*. В настоящий момент термин «Ранняя эпилептическая энцефалопатия» (сокр. англ. EIEE) заменен на «Энцефалопатия развития и эпилептическая» (сокр. англ. DEE) Термин «Энцефалопатия развития и эпилептическая» (сокращ. DDE) возник из понимания того факта, что не только эпилепсия вызывает нарушения развития и расстройство аутистического спектра, но и мутация сама по себе обуславливает эти нарушения [113].

Гены, отвечающие за развитие генетических эпилептических энцефалопатии, регулируют ионные каналы (*SCN2A*, *SCN8A*, *KCNQ2*, *KCNT1*, *KCNA2*), синаптические белки (*STXBPI*), экспрессию генов (*CDKL5*), изменения белка и его считывание (*PIGA*), стабилизацию мембран/внутриклеточные реакции (*SPTANI*).[114]. Большинство мутаций в генах, вызывающих эпилептические энцефалопатии, являются мутациями «de novo». В то же время, может встречаться соматический мозаицизм (в 8,5% всех эпилептических энцефалопатий) и аутосомно-рецессивный тип наследования. Для энцефалопатий развития и эпилептических энцефалопатий характерен клинический полиморфизм: мутации в одном гене могут вызывать разные фенотипы (мутации в гене *KCNT1* могут вызывать как злокачественную эпилепсию детства с мигрирующими парциальными судорогами, так и аутосомно-доминантную гипермоторную эпилепсию сна), а также полиморфизм генетический: один и тот же эпилептический синдром может быть обусловлен изменениями в разных генах.

Для генетически детерминированных эпилептических энцефалопатий характерно раннее начало эпилептических приступов (в первые 1,5 года жизни,) задержка развития (иногда с чертами аутизма) до начала приступов или после их возникновения, возможен регресс психоречевых и моторных навыков или «плато» развития (новые навыки не приобретаются), сочетание эпилепсии и двигательных нарушений (дистония, дискинезии), сочетание эпилепсии и расстройств аутистического спектра, отсутствие явной причины выявленных нарушений (инфекции, гипоксически-ишемической энцефалопатии, травмы) и грубого отягощения перинатального анамнеза.

### **1.6.5. Эпилептические синдромы подросткового и взрослого возраста, генерализованные. Клиническая картина.**

Проект классификации 2001 года объединяет 3 синдрома идиопатической генерализованной эпилепсии (ИГЭ) с дебютом в подростковом возрасте (юношеская абсансная эпилепсия, эпилепсия с изолированными ГСП и юношеская миоклоническая эпилепсия) в одну подгруппу – ИГЭ с переменным фенотипом. Согласно новой этиологической классификации эпилепсий, все эти формы относятся к генетическим [63]. Все формы ИГЭ объединяет полиморфный тип наследования, возможность клинической трансформации одной формы в другую, в том числе под воздействием терапии. Важно, что для разных форм ИГЭ характерны свои особенности клиники, диагностики и терапии.

#### **1.6.5.1. Юношеская абсансная эпилепсия (ЮАЭ).**

ЮАЭ – разновидность ИГЭ, характеризующаяся основным видом приступов – абсансами, дебютирующими в подростковом возрасте с высокой вероятностью присоединения ГСП и характерными ЭЭГ-изменениями в форме генерализованной пик-волновой активности с частотой 3 Гц и более.

*Диагностические критерии* [115]. Дебют абсансов при ЮАЭ варьирует от 9 до 21 года, в среднем, 12,5 лет. У 75% пациентов приступы начинаются в сравнительно коротком временном промежутке: 9-13 лет. Характерно преобладание простых абсансов с частотой 1 приступ в 2-3 дня или реже. Средняя продолжительность приступов при ЮАЭ составляет около 6 сек. Именно при ЮАЭ нередко возникают «фантомные абсансы» - короткие приступы, которые не замечают ни пациенты, ни их окружающие, и которые выявляются только при видео ЭЭГ мониторинге с проведением специальных проб (чтение или счет, ритмичное постукивание рукой, прекращающиеся во время приступа).

Важная особенность ЮАЭ - дебют с ГСП (до 40% случаев) и высокая частота наличия ГСП в структуре заболевания (65-90%). Характерно их персистирование «вокруг сна» (при засыпании или пробуждении, 75%) [116]. ГСП характеризуются короткими нечастыми тонико-клоническими судорогами, возникающими обычно при пробуждении. Гипервентиляция редко провоцирует возникновение абсансов, а ГСП в 30% случаев возникают после депривации сна. Возможно возникновение абсансов с миоклоническим компонентом (23%) в виде миоклонуса век, периорального миоклонуса и др.

Изменений в неврологическом и когнитивном статусе у пациентов с ЮАЭ обычно не наблюдается. При ЭЭГ исследовании основная активность фона нормальна. В фоновой записи появляются короткие разряды генерализованных быстрых комплексов пик-, поли-

пик-волна. Возможна провокация эпилептиформной активности при РФС (фотосенситивность) и закрывании глаз (скотосенситивность). Региональные изменения на ЭЭГ встречаются при ЮАЭ достаточно часто (70,2%), при этом приблизительно с равной частотой выявляются региональное замедление и региональная эпилептиформная активность, что часто служит причиной неверного диагноза и соответственно – назначения неадекватной терапии. Результаты МРТ в норме. Прогноз [116]. При точной диагностике и применении адекватной терапии практически у всех пациентов удается добиться хорошего контроля над абсансами. Полная терапевтическая ремиссия достигается в 65% случаев. Прогноз ухудшается при начале заболевания с ГСП и высокой частоте судорожных приступов.

#### **1.6.5.2. Юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ) – синдром Янца**

ЮМЭ - идиопатическая (генетическая) генерализованная форма эпилепсии, дебютирующая в подростковом и взрослом возрасте и широко представленная в популяции больных эпилепсией (2,8–11,9% всех эпилепсий и 26,7% ИГЭ) [117]. На сегодняшний день идентифицировано 6 генов (GABRA1, GABRD, EFHC1, BRD2, CASR и ICK), определяющих предрасположенность к ЮМЭ, все они, за исключением BRD2, являются аутосомно-доминантными. Предполагается двухлокусная генетическая модель заболевания, причем один из генов локализуется на коротком плече хромосомы 6. Среди родственников больных ЮМЭ нередки случаи ИГЭ с варибельным фенотипом и генерализованных эпилептиформных ЭЭГ- паттернов при отсутствии приступов. Выделено 4 фенотипа ЮМЭ [118]: I - классический (72%); II – ДАЭ с трансформацией в ЮМЭ (18%); III – ЮМЭ с абсансами (7%); IV – ЮМЭ с атоническими припадками (3%).

Важно наличие при ЮМЭ многочисленных фокальных клинических и ЭЭГ признаков и признаков лобной дисфункции (выраженная эмоциональная лабильность, признаки невротического развития личности) в неврологическом статусе, что получило объяснение в концепции морфо-функциональной дисфункции, развивающейся на основе обнаруженных множественных генетически обусловленных микроструктурных аномалий в лобных, теменных, подкорковых, таламических и других отделах при этом заболевании [119]. Эта особенность является основной причиной частой ошибочной диагностики лобной эпилепсии при ЮМЭ.

*Клиника.* Кардинальный симптом ЮМЭ – эпилептический миоклонус. Примечательно, что более чем в 90% случаев ЮМЭ правильный диагноз не устанавливается, в основном в связи с игнорированием миоклонических приступов (МП) [120]. МП - молниеносные подергивания различных групп мышц, чаще двухсторонние; симметричные, единичные или множественные, меняющиеся по амплитуде; нередко возникающие в виде серии

залпов. Локализуются МП, главным образом, в плечевом поясе и руках, преимущественно, в разгибательных группах мышц. В начале заболевания у отдельных больных МП могут носить отчетливый асимметричный и асинхронный характер. У 30% пациентов МП захватывают мышцы ног, при этом возникают падения: миоклонически-астатические приступы. Сознание во время МП сохранено. В 90% случаев МП сочетаются с ГСП пробуждения и в 30% — с короткими абсансами. ГСП нередко начинаются с МП, переходящих в клоническую фазу, такие приступы были названы миоклонико-тонико-клоническими [121], они впервые включены в классификацию ЭП в 2017 г. [63]

*Диагностические критерии (на основе международного консенсуса экспертов, Авиньон, 2011 г. и Гаага, 2012).* Симптомом, обязательным для диагностики ЮМЭ, являются миоклонические подергивания без потери сознания, преимущественно возникающие после пробуждения.

После выполнения этого обязательного критерия могут быть созданы две диагностические группы: более узкая и более широкая [122]. Критерии класса I включают: (1) МП без потери сознания, возникающие исключительно в течение двух часов или до двух часов после пробуждения; (2) ЭЭГ с нормальным фоном и типичными иктальными генерализованными полиспайками большой амплитуды и медленными волнами, сопровождающими МП; (3) нормальный интеллект и (4) возраст начала от 10 до 25 лет.

Критерии класса II, более широкие, включают: (1) МП, преимущественно возникающие после пробуждения; (2) МП, вызванные недосыпанием и стрессом и спровоцированные зрительными стимулами или праксисом, или ГТКП, которым предшествуют МП; (3) нормальный фон на ЭЭГ и, по крайней мере, один раз - межиктальные генерализованные спайк или полиспайк-волновые разряды с допустимой асимметрией, с или без регистрации МП; (4) отсутствие умственной отсталости и (5) более широкий временной интервал для возраста начала 6–25 лет.

Важнейшие провоцирующие ЭП факторы при ЮМЭ — депривация сна и внезапное насильственное пробуждение. У некоторых пациентов МП возникают исключительно при недосыпании. От 38 до 90% лиц с ЮМЭ (чаще женского пола) являются фотосенситивными [117], до 20% проявляют скотосенситивность [123]. Часто отмечается учащение ГСП и МП в перименструальном периоде.

### **1.6.5.3. Эпилепсия с изолированными генерализованными судорожными приступами (ЭГСП)**

ЭГСП - идиопатическая (генетическая) генерализованная эпилепсия из группы ИГЭ с переменным фенотипом (проект классификации, 2001).

*Диагностические критерии.* Дебют заболевания наблюдается в широком возрастном диапазоне с максимумом от 11 до 17 лет (в среднем – 13,5 лет) [124]. Клинически ЭГСП проявляется единственным типом приступов — ГСП. Характерно внезапное (без ауры) выключение сознания с падением, девиацией глазных яблок, расширением зрачков, судорогами. Сначала наступает короткая тоническая фаза, переходящая в более длительную клоническую с последующим постприступным оглушением и сном. Примерно в 10-15% случаев перед приступом может возникать ощущение насильственного поворота головы и глаз в сторону или единичные подергивания конечностей (миоклонус) с последующим выключением сознания и общими судорогами; либо отмечается асимметрия мышечных сокращений с обеих сторон. [124]. При наличии других клинических и электроэнцефалографических признаков ИГЭ, данные случаи также следует относить к синдрому ЭГСП.

Продолжительность ГСП варьирует от 30 с до 10 мин. Длительность большинства приступов составляет от 2 до 5 мин. Частота приступов при данной форме эпилепсии невысока — от единичных в год до 1 раза в месяц, без тенденции к серийному и статусному течению. Характерна «жесткая» приуроченность приступов к периоду пробуждения (чаще) и засыпания. Наиболее значимый провоцирующий фактор — депривация сна и внезапное насильственное пробуждение. У ряда пациентов с течением времени и при неадекватном лечении наблюдается присоединение к судорожным приступам абсансов и/или миоклонических пароксизмов с трансформацией, соответственно, в ЮАЭ или ЮМЭ.

Рутинное ЭЭГ исследование в межприступном периоде не выявляет изменений у половины пациентов; основная активность фона сохранна. Рекомендовано проведение продолженного видео-ЭЭГ мониторинга с депривацией сна. Возможно появление коротких генерализованных разрядов комплексов пик-, полипик-волна в фоне. Результаты МРТ – без патологии.

#### **1.6.6. Дифференциальная диагностика эпилепсии.**

Дифференциальный диагноз эпилепсии обширен. По своим клиническим проявлениям неэпилептические пароксизмы очень похожи на эпилептические – они могут проявляться нарушением сознания, падением, фокальным и генерализованным повышением мышечного тонуса и т.д. Схожесть клинических проявлений такова, что далеко не всегда врач может различить по ним эпилептический и неэпилептический приступ. Например, глубокий обморок с двигательным компонентом может ничем не отличаться клинически от эпилептического миоклонического или клонического приступа. А часть эпилептических приступов лобной локализации из-за своих необычных автоматизмов, элементов агрессии и,

иногда, сохранного сознания очень напоминают так называемые «психогенные» («псевдо-эпилептические») приступы.

Практическим врачам, видимо, следует придерживаться следующего принципа – не устанавливать диагноз эпилепсии, если отсутствует твердая уверенность в эпилептическом характере приступа и состояние пациента не требует немедленного назначения противоэпилептического лечения. Тщательный сбор анамнеза и полные сведения о событиях до, во время и после приступа часто проясняют их неэпилептическую природу. В дифференциальной диагностике также могут помочь просмотр домашней видеозаписи, рутинная ЭЭГ, ЭЭГ-видеомониторинг и полисомнография. Всегда следует помнить о том, что у одного и того же пациента могут одновременно существовать и эпилепсия и неэпилептические пароксизмальные нарушения.

Насчитывается более 40 состояний и заболеваний, по своему внешнему виду напоминающих эпилепсию. Исчерпывающей их классификации не существует. Все-таки мы можем сослаться на некоторые попытки создания подобных классификаций. *Pellock J.M.* приводит классификацию, построенную по семиологическому принципу (на основании отдельных симптомов) [125].

Таблица 4. Симптомы неэпилептических пароксизмальных нарушений (*Pellock J.M.*, 1996)

Необычные движения:

- тремор;
- мастурбация;
- ознобоподобные эпизоды;
- доброкачественный миоклонус сна;
- рефлекс испуга;
- пароксизмальный миоклонус;
- тики (в том числе синдром Туретта);
- пароксизмальный хореоатетоз или дистония;
- псевдосудороги;
- движения глаз и кивки головой.

Потеря мышечного тонуса или сознания:

- синкопы;
- дроп-атаки;
- нарколепсия/катаплексия;

- нарушения внимания;
- острая гемиплегия.

Нарушения дыхания:

- апноэ;
- задержка дыхания;
- гипервентиляция;

Нарушения восприятия:

- тошнота;
- головокружение;
- головная боль;
- боль в животе.

Эпизодические симптомы при отдельных нарушениях:

- гидроцефальные приступы;
- сердечные аритмии;
- гипогликемия;
- гипокальциемия;
- периодические параличи;
- гипертиреозидизм;
- гастроэзофагальный рефлюкс;
- руминация;
- токсическое воздействие лекарств;
- цереброваскулярные эпизоды.

Нарушения поведения:

- яктация;
- ночные страхи;
- снохождения;
- ночные кошмары;
- ярость;
- страх.

Острые психические симптомы:

- фуга;



- фобия;
- панические атаки;
- галлюцинации;
- аутизм.

#### Синдром Мюнхаузена by проху

Многие из неэпилептических пароксизмальных состояний и заболеваний имеют возрастные пики начала клинических проявлений, часть из них возраст-зависимы, то есть появляются и исчезают в определенные возрастные периоды. Преобладание отдельных неэпилептических пароксизмальных состояний в определенные возрастные периоды необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики с эпилепсией (таблица 5).

Таблица 5. Неэпилептические пароксизмальные состояния в различном возрасте у детей (Iivanainen M., с дополнениями) [126]

Возраст	Неэпилептические пароксизмальные нарушения
1-2 месяца	Апноэ Доброкачественный неонатальный миоклонус Тремор
2-18 месяцев	Пароксизмальный тортиколиз младенцев Опсоклонус-миоклонус синдром Аффективно-респираторные приступы Яктация Мастурбация Гастроэзофагальный рефлюкс Тремор Spasmus nutans Гиперэкплексия Ознобopodobные эпизоды
1,5 – 5 лет	Ночные страхи и кошмары Доброкачественное пароксизмальное головокружение Пароксизмальный хореоатетоз
5 – 12 лет	Тики Осложненная мигрень Расстройства внимания Снохождения

	Пароксизмальный хореоатетоз
Подростки и взрослые	Псевдоэпилептические приступы Синкопы Панические атаки Обструктивные апноэ во сне Вертебробазилярная мигрень Нарколепсия/каталепсия Транзиторные ишемические атаки

Существуют как объективные, так и субъективные причины сложностей дифференциальной диагностики эпилепсии. К объективным причинам можно отнести тот факт, что распространенность неэпилептических пароксизмальных неврологических состояний чрезвычайно высока и многократно превышает распространенность эпилепсии. Особенно много пароксизмальных неэпилептических нарушений у детей младшего возраста.

Дифференциальный диагноз эпилептических и неэпилептических состояний осложняется также тем, что сам врач редко видит приступ и вынужден довольствоваться неполным описанием его, данным родственниками или случайными свидетелями. И те, и другие, не имея медицинского образования, как правило, не в состоянии точно описать клинические симптомы. Самой частой причиной диагностических ошибок является недостаточно тщательный сбор анамнеза заболевания. Для того чтобы хорошо собрать анамнез, врач должен задавать пациенту и его родственникам “правильные” вопросы, а это невозможно без наличия специальных знаний. Всегда следует помнить о том, диагноз эпилепсии – диагноз описательный, и насколько точным будет описание приступа, условий его возникновения и т.д., настолько точным будет и окончательный диагноз. Важно тщательно расспросить и самого пациента, и свидетелей пароксизмальных эпизодов.

С другой стороны, даже имея четкое клиническое описание, врач не всегда может быть уверен, что он столкнулся именно с эпилепсией. Дело в том, что данные лабораторных исследований при эпилепсии не имеют абсолютного диагностического значения. Далеко не всегда имеется возможность записать ЭЭГ в момент приступа, а межприступная ЭЭГ может быть совершенно нормальной. Негативные результаты при записи рутинной межприступной ЭЭГ обнаруживаются у 50% пациентов с несомненным диагнозом эпилепсии. Повторная запись рутинной ЭЭГ уменьшает вероятность негативных результатов до 30%, а запись ЭЭГ после депривации сна до 20% [127]. Даже приступная ЭЭГ далеко не всегда бывает информативной и может быть абсолютно нормальной при медиальной височной эпилепсии и при эпилепсии, возникшей в глубоких отделах лобных долей. С другой стороны, хорошо

известен факт широкой распространенности возраст зависимых доброкачественных эпилептических разрядов детства (роландических спайков) в здоровой популяции. Если у пациента имеется серьезная семейная отягощенность по эпилепсии, несмотря на то, что сам он здоров, то у него значительно увеличиваются шансы случайного и диагностически незначимого обнаружения эпилептических изменений на ЭЭГ.

Трактовка физиологических изменений ЭЭГ как “эпилептических” или “эпилептиформных” – еще одна распространенная ошибка, особенно у тех врачей неврологов, которые не получили должного нейрофизиологического образования. Незнание основ электроэнцефалографии приводит к тому, что и замедление основного ритма во время гипервентиляции, и гипнагогическая гиперсинхрония, и артефакты, вызванные движениями глаз, трактуются как “эпилептические” явления, что способствует ошибочному диагнозу эпилепсии. Кроме того, изменения ЭЭГ часто оцениваются в отрыве от клинических особенностей пациента. Считается, что ЭЭГ ошибочно описывается как “эпилептическая” у 0,5 – 2% здоровых взрослых. К сожалению, “поймать” и записать диагностически неясный эпизод не всегда представляется возможным, так как они возникают спорадически и их возникновение часто не предсказуемо.

Объективные сложности дифференциальной диагностики эпилепсии многократно возрастают, если врач сталкивается с пациентом, страдающим умственной отсталостью и/или двигательными нарушениями. Данная популяция пациентов, как правило, имеет структурные изменения головного мозга, а, следовательно, их “обычная” ЭЭГ может существенно отличаться от возрастных нормативов. Пациенты с двигательными нарушениями, в частности с детскими церебральными параличами, имеют самые разнообразные аномальные движения, часть из которых могут быть приступообразными и напоминать эпилептические приступы. У пациента с умственной отсталостью могут внезапно возникать изменения поведения, напоминающие эпилептические: беспорядочная двигательная активность, агрессивность или, наоборот, “замирания” с остановкой взора и т.п.

Всегда следует помнить о том, что у одного и того же человека могут быть как эпилептические, так и неэпилептические пароксизмы. Пациент, страдающий эпилепсией, может иметь неэпилептические пароксизмальные нарушения сна, а пациент с мигренью может страдать любой формой эпилепсии.

#### **1.6.7. Эпилептический статус (раздел на доработке)**

Факторы риска развития эпилептического статуса:

- органическое поражение ЦНС различной этиологии;
- фармакорезистентная эпилепсия;

- неадекватная терапия или невыполнение пациентом условий лечения эпилепсии;
- снижение дозировки, замена или отмена противоэпилептического препарата,
- относительное уменьшение дозы вследствие значительного увеличения массы тела,
- изменение режима дозирования таких препаратов как барбитураты и бензодиазепины;
- нарушения режима (депривация сна, алкоголизация и др.), соматические и инфекционные заболевания, беременность;
- внезапная отмена седативных и наркотических препаратов у больных, длительно их принимающих, передозировка медикаментов (антидепрессанты, фенотиазины и др.).

### **Патогенез**

При ЭС судорожный синдром инициирует развитие жизнеугрожающих расстройств (Карлов В.А. 1974, 2010).

Основные синдромологические проявления судорожного ЭС (Карлов В.А., 2003, 2010)

Синдром нарушения сознания:

- оглушение;
- возбуждение;
- сопор;
- кома.

Судорожный синдром.

Синдром нарушения дыхания:

- циклический синдром апноэ—гипервентиляция;
- синдром периферических нарушений дыхания;
- синдром центральных респираторных расстройств;
- осложнения со стороны трахеобронхиального тракта и легких.

Кардиоваскулярный синдром:

- тахикардия, аритмия;
- артериальная гипертензия;
- артериальная гипотензия.

Мышечные расстройства:

— рабдомиолиз.

Нарушения функции почек:

— острая миоглобиновая нефропатия;

— ишемическая почка

Синдромы нарушений гомеостаза:

— метаболический ацидоз;

— гипертермия;

— ДВС-синдром;

— изменения белой крови;

— псевдовоспалительный синдром.

Нарушения системы адаптации:

— дезадаптивный синдром.

### **Классификация**

В условиях ургентной ситуации основополагающим для прогноза и адекватной интенсивной терапии ЭС становится вопрос: служит ли ЭС проявлением острой патологии мозга или эпилепсии как таковой независимо от ее классификационной принадлежности. Соответственно этому необходимо различать: собственно ЭС при эпилепсии; симптоматический ЭС — при текущих церебральных процессах (Карлов В.А., 2010). Естественно, что в последнем случае наряду с лечением ЭС требуется адекватная терапия основного заболевания, и летальность определяется, главным образом, основным заболеванием, хотя присоединение ЭС существенно ухудшает прогноз. Например, ЭС при ишемическом инсульте увеличивает риск летального исхода в 3–8 раз.

Классификация эпилептического статуса по периодам течения:

— предстатус (0–10 мин с момента начала приступов);

— начальный эпилептический статус (10–30 мин);

— развернутый эпилептический статус (31–60 мин);

— рефрактерный (стойкий) эпилептический статус (свыше 60 мин);

— суперрезистентный эпилептический статус.

### **Бессудорожный генерализованный ЭС**

Несмотря на многообразие типов ЭС, наибольшее практическое значение имеют главным образом его разновидности: ЭС судорожных приступов, парциальных приступов, миоклоний, абсансов и электрического ЭС сна. Бессудорожный эпилептический статус протекает менее драматично, но часто вызывает диагностические трудности. Может проявляться неожиданно развившимся сопором или комой, спутанностью сознания, мутизмом, психической замедленностью, автоматизмами. Обычно определяют как

повторяющиеся эпилептические припадки, в промежутках между которыми больной не приходит в сознание (в отличие от серии припадков) [18]. Бессудорожный ЭС встречается значительно реже, чем генерализованный тонико-клонический статус и составляет 5-20% всех случаев эпилептического статуса. К категории бессудорожного ЭС относят статус абсансов (типичных и атипичных), статус сложных парциальных приступов (психомоторный статус, лимбический статус), статус простых парциальных сенсорных приступов (aura continua) [4, 8, 9, 13, 15, 16, 18].

Для диагностики бессудорожного ЭС должны быть выявлены 2 принципиальных признака [5]:

1) клинически очевидные изменения уровня сознания и поведения, которые отличаются от обычного состояния больного,

2) эпилептическая активность на ЭЭГ.

Первый пункт может нередко вызывать значительные затруднения, так как поведенческие нарушения и нарушения сознания у больных с риском психомоторного ЭС могут быть и межприступным проявлением. Очень важна корреляция клинических проявлений и сопровождающих их изменений биоэлектрической активности мозга. Бессудорожный ЭС может сопровождаться широким спектром электроэнцефалографических изменений. На скальповой ЭЭГ разряды наиболее часто представлены ритмичной тэта- и/или дельта-активностью. В большинстве случаев частота активности не превышает 3 Гц. Иктальные ЭЭГ-разряды могут быть как генерализованными (69%), так и диффузными с очаговым преобладанием (18%). Исключительно очаговые разряды встречаются редко (13%). Эпилептическая активность, как и клинические проявления, может флюктуировать как во времени, так и по пространственному распространению [5]. Мощным диагностическим средством являются процедуры функционального интравидения - однопротонная эмиссионная компьютерная томография, магнитно-резонансная спектроскопия и протонно-взвешенная магнитно-резонансная томография (Mueller et al. 2001) [5].

**В этом разделе нет списка литературы. Попросила выслать.**

### **1.6.8. Психиатрическая коморбидная патология при эпилепсии.**

#### **1.6.8.1. Депрессии у пациентов с эпилепсией.**

Распространенность активной депрессии у ПЭ составляет 23.1%, при этом риск ее развития у ПЭ в 2.7 раза выше, чем в общей популяции [128]. Бремя, связанное с депрессией у ПЭ, складывается из ее негативного влияния на качество жизни и вероятность достижения ремиссии, а также ухудшения переносимости ПЭП и высоких прямых и не прямых затрат, связанных с заболеванием [129,130]. Депрессия увеличивает риск преждевременной смерти за счёт большей распространённости среди таких пациентов аддиктивного поведения, их меньшей приверженностью предписанному режиму терапии, а также в связи с высоким риском совершения самоубийства [59,131–133].

Диагноз депрессии устанавливается на основании соответствия критериям МКБ-10, описанным в приложении №1. В связи с тем, что опрос для определения соответствия критериям депрессии может занимать много времени целесообразно использовать скрининговые опросники для выявления депрессии. Это ресурсосберегающий подход, при котором детальное обследование на предмет депрессии проводится только положительно скринированным пациентам.

- Рекомендуется всем пациентам с эпилепсией проводить скрининг депрессии с помощью русскоязычной версии «Неврологического опросника депрессивного расстройства при эпилепсии» (Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy – NDDI-E) [134] (Приложение №2)

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).**

*Комментарий: В связи с тем, что клиническое интервью для определения соответствия критериям депрессии может занимать много времени возможно проведение скрининговых опросников, при использовании которых детальное обследование на предмет депрессии проводится только положительно скринированным пациентам. NDDI-E - единственный оценивающий выраженность депрессии опросник, созданный специально для ПЭ. Опросник прошел лингво-культуральную валидизацию в более чем 15 странах мира, в том числе и в России, и показал свою способность выявлять текущий большой депрессивный эпизод [134]. Один из метаанализов [135] показал хорошую эффективность этого опросника в выявлении текущего депрессивного эпизода. Оптимальная точка для выявления текущего депрессивного эпизода – больше 12 баллов ( $Se$  – 88.16%,  $Sp$  – 81.82%). Четвертый пункт («Мне лучше было бы умереть») опросника может быть полезен для выявления суицидального риска [136].*

#### **1.6.8.2. Тревожные расстройства у пациентов с эпилепсией**

Тревожные расстройства представляют собой одни из наиболее часто встречающихся сопутствующих психиатрических расстройств у пациентов с эпилепсией, значимо увеличивающих финансовое бремя заболевания, а также негативно влияющих на продолжительность и качество жизни больных. Было установлено, что тревожные расстройства, ассоциированы с худшей субъективной и переносимостью ПЭП и недостаточным ответом на терапию, частыми жалобами на нарушения в когнитивной сфере, большей частотой обращений за экстренной медицинской помощью, а также с повышенным суицидальным риском.

Тревожные расстройства проявляются прежде всего выраженной и неконтролируемой беспричинной или связанной с несущественной причиной тревогой или страхом. Чаще всего это беспокойство о будущем, ожидание отрицательных событий и трудноопределимые предчувствия. Международная классификация болезней десятого пересмотра (МКБ-10), выделяет целый ряд тревожных расстройств, основными из которых являются генерализованное тревожное расстройство (ГТР), паническое расстройство (ПР) с агорафобией и без нее, социальное тревожное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) и обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР).

Ряд факторов, связанных с самой эпилепсией, например, накладываемые болезнью ограничения в профессиональной сфере, неуверенность в отношении возможности построить семью, опасения повторения приступов и стигматизация являются факторами риска развития тревожных расстройств. В тоже время тревожные расстройства у пациентов с эпилепсией являются не только психологической реакцией на заболевание, но имеют с ней общие нейробиологические механизмы развития. Учитывая вышеизложенное, рекомендуется максимально ранняя диагностика тревожных расстройств у пациентов с эпилепсией.

- Рекомендуется у пациентов с эпилепсией в качестве инструмента для скрининга тревожных расстройств использование оценочной шкалы ГТР-7 (приложение №3) или модуля для оценки тревоги Госпитальной Шкалы Тревоги и Депрессии (HADS-A, приложение №4) [137–140].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).**

*Комментарии: Оценочная шкала ГТР-7, позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью определять наличие генерализованного тревожного расстройства и других тревожных расстройств. В случае положительного скрининга (интерпретация шкал в приложении №3 и №4) пациент должен быть направлен к психиатру для проведения более детального обследования.*

**2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.**



## **2.1. Жалобы и анамнез**

- Всем пациентам с подозрением на эпилепсию **рекомендуется** подробный сбор жалоб и анамнеза с описанием приступов пациентом и очевидцами, анализ видеозаписи приступов для определения семиологии приступов [1, 2].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)**

**Комментарий:** клиническое решение относительно того, произошел ли эпилептический припадок, должно основываться на сочетании описания приступа и связанных с ним симптомов и дополнительной информации [3, 4]. Балльная оценка, основанная только на симптомах, позволила правильно классифицировать этиологию пароксизмов у 94% пациентов, с диагностикой эпилептических приступов с 94% чувствительностью и 94% специфичностью [5].

- Всем пациентам с подозрением на эпилепсию **рекомендуется** проведение дифференциального диагноза с другими неврологическими и не неврологическими заболеваниями с целью уменьшения риска диагностической ошибки и нанесения вреда пациенту по причине отложенного или неправильного лечения [6]. (План дифференциальной диагностики изложен в Приложении)

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарий:** частота ложноположительных диагнозов эпилепсии варьирует от 2% до 71%. Ошибочный диагноз приводит к неправильному использованию ПЭП и влияет на возможность вождения автотранспорта и ограничивает трудоспособность пациентов [6, 7, 8, 9, 10]. Отсутствуют проверенные диагностические критерии, которые помогли бы клиницистам, оценивающим пациентов в учреждениях первичной или неотложной помощи, различать общие причины эпизодического нарушения сознания [11].

- Всем пациентам с подозрением на эпилепсию **рекомендуется** подробный сбор анамнеза и жалоб на предмет наличия неспровоцированных (или рефлекторных) эпилептических приступов и дифференциального диагноза с психогенными не эпилептическими приступами [12].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарий:** Анамнез должен прояснить, что произошло до, во время и после приступа, как от пациента, так и от очевидца приступа. Для разных типов эпилептических присту-

пов характерен ряд клинических особенностей, поэтому необходимо провести диагностику основываться на совокупности клинических признаков, а не на отдельных признаках. Подробный анамнез необходим для выявления предыдущих миоклонических, фокальных приступов и абсансов [2, 13, 14]. Некоторые различия в симптомах помогают отличить эпилептические приступы от психогенных не эпилептических приступов: продолжительность пароксизма более 10 минут [15], движения тазом [16, 17], переменная амплитуда ритмичных движений [18, 19], сохранность памяти в момент приступа (чувствительность 63%, специфичность 96%) более характерны для ПНЭП [20]. Постприступная спутанность сознания выявлена у 67% пациентов с эпилептическими приступами и 100% случаев ГТКП и 13-16% пациентов с ПНЭП [16, 21].

- Всем пациентам с подозрением на эпилепсию **рекомендуется** собрать подробный наследственный анамнез для дифференциального диагноза с генетической формой эпилепсии [13].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарий:** Риск любого типа эпилептических приступов у ребенка от женщины с генетической генерализованной эпилепсией 4–8%; отца - риск незначительно выше, чем у населения в целом [13]. Если болен более чем один родственник первой степени родства, то риск для ребенка около 30% и более. Риск развития эпилепсии у сибсов пробанда с эпилепсией составляет 2,5–6,7%, а для детей пробанда- 1,6–6,3% [22].

- Всем пациентам с подозрением на эпилепсию **рекомендуется** консультация специалиста по диагностике и лечению эпилепсии для точной, ранней диагностики и своевременного лечения в соответствии с типом эпилептических приступов и формой эпилепсии [23] и снижения риска преждевременной смерти [24,25].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3) Комментарий:** Специалистом по эпилепсии является невролог, имеющий опыт лечения эпилепсии, что подтверждается наличием обучения и повышением квалификации в области диагностики и лечения эпилепсии. Значительная часть диагнозов эпилепсии, поставленных неспециалистами, неверны. Ошибочные диагнозы были поставлены всеми профессиональными группами, но большинство было поставлено специалистами широкого профиля [7, 8].

Пациентам с подозрением на эпилепсию для уточнения характера регистрируемых пароксизмов и проведения дифференциального диагноза с неэпилептическими приступами

рекомендовано проведение домашней видеозаписи пароксизмов, в т.ч с использованием смартфона [26].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

**Комментарий:** Проспективное многоцентровое замаскированное клиническое исследование Tatum et al. [27] показало диагностическую точность интерпретации видео со смартфона при эпилептических приступах 89,1% для экспертов и 75,1% для резидентов. Chen et al. [19] сообщили о чувствительности 93% и специфичности 94% домашнего видео для дифференциации эпилептических приступов от психогенных не эпилептических приступов. Beniczky et al. [28] сообщили об общей точности 85% в интерпретации семиологии приступов на основе видеорегистрации. Видеорегистрация пароксизмов позволяет диагностировать психогенных неэпилептических приступы от эпилептических припадков и других физиологических событий с чувствительностью 95,4%, специфичностью 97,5% [29].

- Всем пациентам с подозрением на эпилепсию **рекомендуется** определить тип (ы) эпилептического приступа, типа эпилепсии и/или эпилептического синдрома, этиологии эпилепсии и коморбидных состояний на основании классификации эпилептических приступов ПЛАЕ для дифференциального диагноза с неэпилептическими приступами [30, 31].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

## **2.2. Физикальное обследование**

- Пациенту с впервые развившимся эпилептическим приступом **рекомендуется** проведение тщательного неврологического обследования для оценки риска рецидива эпилептических приступов [1].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

**Комментарий:** наличие очаговой неврологической симптоматики у пациентов после первого приступа предсказывает рецидив эпилептических приступов [1]; Camfield P.R. и соавт. сообщили, что выявление очаговой неврологической симптоматики у детей после впервые развившегося эпилептического приступа позволяло прогнозировать рецидив и тип эпилептических приступов в 30/168 случаях [32].

- Пациенту с подозрением на эпилепсию **рекомендуется** провести медицинский осмотр с тщательным неврологическим обследованием, осмотром кожных

покровов, обследованием сердечно-сосудистой системы и психического статуса и, при необходимости, оценку психомоторного и речевого развития для определения наличия/отсутствия клинического фенотипа генетической формы эпилепсии и дифференциального диагноза с другими неврологическими и не неврологическими заболеваниями [1, 33, 34].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

- Детям и взрослым с впервые диагностированной эпилепсией для всесторонней и объективной оценки когнитивного (особенно речи и памяти) и психологического функционирования, способности к обучению **рекомендуется** проведение рутинного скрининга когнитивных и поведенческих нарушений с определением показаний для последующего нейропсихологического обследования [35]. Трудности с настроением и адаптацией во время постановки диагноза предсказывают рецидив эпилептических приступов [36].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарий:** У примерно половины детей и взрослых когнитивные или поведенческие нарушения могут присутствовать уже в дебюте заболевания [37, 38, 39].

Пациентам с эпилепсией при подозрении на когнитивный дефицит и поведенческие нарушения (по данным субъективных жалоб пациентов и их родственников на нарушение памяти, внимания или дезорганизацию в повседневной жизни) рекомендуется проведение нейропсихологического тестирования для объективизации когнитивных и поведенческих нарушений с целью последующего назначения терапии [40,41].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

**Комментарий:** нарушения памяти, внимания, IQ, исполнительных функции, речевые и поведенческие нарушения выявляются у пациентов как с височной [42], так и генетическими генерализованными эпилепсиями, особенно юношеской миоклонической эпилепсией [40].

Пациентам детям и взрослым с эпилепсией рекомендуется проведение нейропсихологического обследования в динамике (через 6-9 месяцев) для эффектов лечения, выявления клинически значимых изменений когнитивных функций, поведения,

связанных с приемом антиконвульсантов или после хирургического лечения эпилепсии [43, 44].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

**Комментарий:** для выявления несоблюдения схем лечения, выявления нарушений памяти, речи или исполнительных функций, которые не позволяют пациенту следовать графику дозирования лекарств, предписанному врачом, побочных эффектов антиконвульсантов [43, 44], диагностики снижения когнитивных функций на фоне повторных черепно-мозговых травм, эпилептического статуса и кластеров эпилептических приступов на фоне декомпенсированного течения эпилепсии [45, 46, 47].

Пациентам с фармакорезистентной эпилепсией на этапе прехирургического обследования и в послеоперационном периоде **рекомендуется** проводить нейропсихологическое тестирование для прогнозирования и выявления послеоперационного когнитивного дефицита [48, 49, 50, 51, 52].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

**Комментарий:** после резекции височной доли, наиболее частого вида хирургического вмешательства, у 45% пациентов может наблюдаться ухудшение памяти [46, 53]. Операция может привести к ухудшению и развитию новых когнитивных нарушений [54]. У детей хирургическое лечение эпилепсии может положительно повлиять на когнитивное развитие после операции [55]. Аффективные нарушения наблюдаются почти у 50% кандидатов на хирургическое вмешательство [56], что требует дополнительной оценки и лечения [57].

### **2.3. Лабораторные диагностические исследования**

• Всем пациентам с подозрением на эпилепсию **рекомендуется** назначать следующие лабораторные анализы для проведения дифференциального диагноза и исключения сопутствующих заболеваний:

- Клинический анализ крови развернутый;
- Биохимический анализ крови (маркеры функции печени и почек, воспаления, электролиты, глюкоза);
- Анализы на алкоголь и содержание наркотических веществ (по показаниям) [58, 59].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)

**Комментарий:** Данный перечень исследований рассматривается экспертами-членами рабочей группы как достаточный, но не исчерпывающий. План обследования должен исходить из клинической картины заболевания и других данных, полученных при объективных, лабораторных и инструментальных методах обследования.

- Пациентам с впервые развившимися эпилептическими приступами, лихорадкой, изменением психического статуса, менингеальными симптомами **рекомендовано** проведение люмбальной пункции для проведения дифференциального диагноза с инфекционными, аутоиммунными заболеваниями [61; 62; 63; 64].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

- Пациентам с подозрением на эпилепсию аутоиммунной этиологии с целью проведения дифференциального диагноза, определения типа антител и назначения иммунокорректирующей терапии **рекомендуется** назначать: анализ крови и спинномозговой жидкости (СМЖ) на следующие антитела: NMDA-R, AMPA, glycine, GABA<sub>A</sub>-R, GABA<sub>B</sub>-R, DPPX, CASPR2, LGI1, IgLON5, GAD [60, 65, 66].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

- Пациентам с подозрением на аутоиммунную эпилепсию, при наличии признаков, заставляющих задуматься о паранеопластической этиологии с целью проведения дифференциального диагноза, определения типа антител и назначения иммунокорректирующей терапии **рекомендуется** назначать анализ на опухолевоспецифические антитела: LGI1 (тимомы); ГАМК-В (мелкоклеточный рак легкого); ГАМК-А (тимомы); NMDA-R (тератома яичника); GAD65 (карцинома легкого); AMPA-R (Тимомы, мелкоклеточный рак легкого, аденокарцинома груди); mGluR5 (Лимфома Ходжкина (50–70%)); ANNA-1 / Hu (мелкоклеточный рак легкого, нейроэндокринные опухоли); Ма-1 / Ма-2 (опухоль семенных клеток<sup>†</sup>, мелкоклеточный рак легкого); амфифизин (мелкоклеточный рак легкого, рак груди); ANNA-2 / Ri (мелкоклеточный рак легкого, рак груди); КАСПР-2 (тимомы); глицин (тимомы); DPPX (лимфома); GFAP $\alpha$  (тератома яичника); CRMP-5 (мелкоклеточный рак легкого, тимомы); нейрексин-3 $\alpha$ ; МОГ; АК5; IgLON5. [60, 67, 68].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

- Пациентам с подозрением на инфекционную эпилепсию, при наличии признаков, заставляющих включить в дифференциальный диагноз нейроцистицеркоз, с целью

проведения дифференциального диагноза **рекомендуется** назначать анализ крови и СМЖ на антитела к *T.solium* [69].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –4)**

**Комментарий:** Наличие антител к *T.solium* или антиген *T.solium* являются основным клиническим критерием для подтверждения нейроцистицеркоза [69]. По уровню антител в сыворотки крови можно судить о поражении организма. Антитела в СМЖ позволяют оценить активность кист и указывают на поражение ЦНС. Лабораторные исследования малоинформативны при неактивных кальцифицированных кистах [70].

- Пациентам с подозрением на инфекционную эпилепсию, при наличии признаков, заставляющих включить в дифференциальный диагноз ВИЧ-ассоциированную эпилепсию, с целью проведения дифференциального диагноза и назначения специфической терапии **рекомендуется** назначать анализ крови на ВИЧ-инфекцию [71]. **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –4)**

- Пациентам с подозрением на инфекционную эпилепсию, при наличии признаков, заставляющих включить в дифференциальный диагноз нейротоксоплазмоз, с целью проведения дифференциального диагноза **рекомендуется** назначать анализ крови и СМЖ на антитела (IgG, IgM) к токсоплазме [72].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств –1)**

- Пациентам с подозрением на инфекционную эпилепсию, при наличии признаков, заставляющих включить в дифференциальный диагноз цитомегаловирусную инфекцию, с целью проведения дифференциального диагноза **рекомендуется** назначать анализ крови на ПЦР к ДНК ЦМВ [73].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –4)**

- Пациентам с подозрением на инфекционную эпилепсию, при наличии признаков, заставляющих включить в дифференциальный диагноз герпетический энцефалит, с целью проведения дифференциального диагноза **рекомендуется** назначать анализ крови на антитела к ВПГ 1 и 2 типа [74].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарий:** по результатам исследования Armangue T. et al. в 27% случаев после герпетического энцефалита формируется аутоиммунная эпилепсия [74].

- Пациентам с подозрением на инфекционную эпилепсию, при наличии признаков, заставляющих включить в дифференциальный диагноз вирус герпеса 6A/B, с целью проведения дифференциального диагноза **рекомендуется** назначать анализ крови на антитела (IgM и IgG) к вирусу герпеса 6A/B [75].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –4)**

- Пациентам с подозрением на инфекционную эпилепсию, при наличии признаков, заставляющих включить в дифференциальный диагноз Лайм-боррелиоз, с целью проведения дифференциального диагноза **рекомендуется** назначать анализ СМЖ на антитела к лайм-боррелиозу [76].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств –3)**

- Всем пациентам с подозрением на метаболическую этиологию эпилепсии **рекомендуется** назначать исследования, позволяющие определять биохимические нарушения: спектра аминокислот и ацилкарнитинов методом tandemной масс-спектрометрии; газовую хроматографию с масс-спектрометрией мочи; высокоэффективную жидкостную хроматографию и tandemную масс-спектрометрию органических кислот, определение активности биотинидазы; анализ спектра органических кислот мочи методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией для проведения дифференциального диагноза и последующего назначения специфической терапии [77]:

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств –1)**

**Комментарий:** Международная противоэпилептическая Лига (ILAE) признает восемь типов метаболической эпилепсии, а именно: дефицит биотинидазы и холокарбоксилазы синтазы, дефицит церебрального фолата, нарушения метаболизма креатина, судороги, реагирующие на фолиновую кислоту, дефицит переносчика глюкозы типа 1 (GLUT-1), митохондриальные и пероксисомные нарушения, пиридоксин-зависимую эпилепсию. Однако выделяют и другие типы метаболических нарушений, связанных с развитием эпилепсии: нарушения цикла мочевины, глутаровая ацидурия, дефицит кофактора молибдена, некето-гическая гипергликемия, некето-гическая гиперглицинемия и дефицит янтарной полуальдегиддегидрогеназы [77].

- Пациентам с эпилепсией, принимающим противоэпилептические препараты рекомендовано проведение терапевтического мониторинг лекарственных (ТЛМ) средств



для индивидуализации лечения, позволяющий корректировать дозу на основе измеренных концентраций лекарств для оптимизации клинического результата [78, 79, 80, 81, 82].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств –1)**

**Комментарий:** использование ТЛМ рекомендуется на стадии титрации и при изменении дозы ПЭП, после достижения желаемого клинического результата, с целью установления «индивидуального терапевтического диапазона» (два независимых измерения с интервалом 2 и 4 месяца); для определения величины увеличения дозы, особенно для ПЭП, показывающих дозозависимую фармакокинетику (особенно фенитоин); при сомнениях в дифференциальной диагностике признаков или симптомов, указывающих на токсичность ПЭП, связанную с концентрацией, или когда токсичность трудно оценить клинически (например, у детей раннего возраста или у пациентов с психическими отклонениями); при продолжающихся эпилептических приступах, несмотря на очевидно адекватную дозу ПЭП. А также при подозрении на изменение фармакокинетики из-за следующих факторов: переход в другую возрастную группу, беременность, сопутствующие заболевания или межлекарственные взаимодействия. Для оценки потенциальных изменений в устойчивой концентрации ПЭП при изменении состава препарата, синонимической замене. В случае неожиданного изменения клинической реакции; при подозрении на нарушение пациентом режима лечения. Применение ТЛМ возможно для всех ПЭП, кроме вигабатрина, который обладает пролонгированным действием на мозг, даже несмотря на то, что в сыворотке концентрация его снижается или даже равна нулю. К ПЭП с наивысшим уровнем рекомендации к проведению ТЛМ относятся: вальпроевая кислота и карбамазепин (Уровень 1: Настоятельно рекомендуется. Доказательства: Установлены зарегистрированные терапевтические референсные диапазоны и были определены количественно. Контролируемые клинических испытания показали положительные эффекты ТЛМ по переносимости и снижению интоксикации).

## **2.4. Инструментальные диагностические исследования**

### **2.4.1. Электроэнцефалография**

**Введение:** электроэнцефалография (ЭЭГ), (от слов электро – электричество; энцефалон – головной мозг; графия – пишу), является методом регистрации спонтанных колебаний тормозных и возбуждающих постсинаптических потенциалов, образующихся на дендритах пирамидных клеток коры головного мозга. ЭЭГ – основной метод функциональной диагностики центральной нервной системы у больных с эпилепсией.

Различают а) рутинную ЭЭГ – продолжительность 30 минут непрерывной записи; б) ЭЭГ сна – во время записи пациент спит, при этом на энцефалограмме регистрируют характерные паттерны, соответствующие стадиям сна; в) видео ЭЭГ – сочетает не только регистрацию биоэлектрической активности головного мозга, но и синхронизированное по времени видеоизображение пациента. На практике возможны сочетания этих методик.

Методология анализа заключается в визуальном выделении на кривых особых графических элементов, специфичных эпилепсии (эпилептиформные графоэлементы) и их различных сочетаний. Различают интериктальную активность, наблюдаемую в межприступный период, и иктальную активность, которая характеризует эпилептический приступ. Биомаркером структурного повреждения головного мозга является фокальное замедление частоты биоэлектрической активности по отведениям, расположенным в соответствующей проекции. Для регистрации и описания результатов ЭЭГ следует руководствоваться рекомендациями экспертного совета по клинической нейрофизиологии Российской противоэпилептической лиги [141]. У больных с подозрением на эпилепсию или с уже установленным диагнозом, ЭЭГ применяют после впервые возникшего эпилептического приступа для прогнозирования развития эпилепсии, для диагностики эпилептического синдрома, для оценки эффективности терапии.

- **Рекомендуется** проведение рутинной ЭЭГ пациентам, впервые в жизни перенесшим неспровоцированный эпилептический приступ для прогнозирования развития эпилепсии [142]. **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарии:** выявление эпилептиформной активности на ЭЭГ после впервые возникшего эпилептического приступа свидетельствует о высоком риске возникновения повторного приступа. Чувствительность единичного исследования колеблется в диапазоне 20-55% и повышается по мере увеличения количества исследований до 90% [143–147].

- **Рекомендуется** проведение рутинной ЭЭГ пациентам с эпилепсией для диагностики эпилептического синдрома [148]. **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).**

**Комментарий:** В ряде случаев ЭЭГ помогает диагностировать соответствующий эпилептический синдром на основании выявления особых электрографических паттернов (таб.6).

Таблица 6. Иктальные и интериктальные электрографические признаки эпилептических синдромов.
---

<b>Форма эпилепсии</b>	<b>Иктальная ЭЭГ</b>	<b>Интериктальная ЭЭГ</b>
Абсансная эпилепсия (типичные абсансы)	3-Гц генерализованные комплексы спайк-волна, нередко повторяющиеся пробеги таких разрядов	Нормальный фоновый ритм, активация интериктальных и иктальных разрядов при гипервентиляции
Абсансная эпилепсия (атипичные абсансы)	1.5 - 2.5-Гц генерализованные разряды спайк-волна	интериктальные разряды могут быть асимметричны с признаками фокальности
Ювенильная миоклоническая эпилепсия	4 - 6-Нз генерализованная спайк и полиспайк волны	Нормальный фон, часто активация интериктальных разрядов ритмичной фотостимуляцией; могут наблюдаться и более типичные 2.5 – 3 Гц разряды спайк-волна; интериктальные разряды могут быть асимметричны с признаками фокальности
Младенческие спазмы	Гипсарритмия и мультифокальные спайки и острые волны	В фоне полностью отсутствуют нормальные участки записи, доминирующим паттерном является гипсаритмия
Синдром Ленокса-Гасто	< 2.5-Гц генерализованные разряды спайк-волна	Генерализованное замедление фоновой активности и пароксизмальная быстрая активность; часто мультифокальные спайки и острые волны
Прогрессирующая миклоническая эпилепсия	Генерализованные и мультифокальные спайки, множественные спайки и острые волны	Нарастающее замедление фона по мере прогрессирования болезни, в ряде случаев появление разрядов при ритмичной фотостимуляции
Доброкачественная роландическая эпилепсия	Высокоамплитудные спайки или острые волны с максимумом над	Нормальный фон; часто выраженное усиление разрядов во сне; разряды могут быть как билатеральные, так и с одной

	центрально-височной областью	стороны, а тангенциальный диполь располагаться в продольном направлении спереди назад
Доброкачественная затылочная эпилепсия	Билатеральные или односторонние разряды спайк-медленная волна затылочной локализации	затылочные интериктальные разряды часто ослабляются при открытии глаз; фотостимуляция может привести к эпилептическому приступу
Височная эпилепсия	спайки, острые волны и перемежающаяся ритмичная дельта-активность в проекции височной доли, часто активирующиеся на фоне дремоты и сна	Часто интермиттирующие или постоянное височное замедление; могут наблюдаться независимые интериктальные разряды с противоположной височной доли.
Лобная эпилепсия	Интериктальные разряды в лобной области	Мезиальные лобные разряды которые часто невозможно зарегистрировать с помощью скальповой ЭЭГ, может наблюдаться вторичная билатеральная синхронизация

- **Рекомендуется** у больных с подозрением на эпилепсию соблюдать непрерывную продолжительность записи рутинной ЭЭГ не менее 30 минут [149]. **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).**

**Комментарий:** продолжительность регистрации ЭЭГ прямо связана с частотой выявления эпилептиформных графоэлементов, однако однозначных рекомендаций о максимальной длительности исследования не существует [149].

- **Рекомендуется** регистрация ЭЭГ во время сна у детей с вновь возникшей или прогрессирующей задержкой психического развития для исключения синдрома продолженной (непрерывной) спайк-волновой активности во сне (Continuous spike and waves during sleep, CSWS) [150]. **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).**

**Комментарий:** Синдром эпилептической энцефалопатии с электрическим эпилептическим статусом медленного сна (ESES) ассоциирован с нейрокогнитивными

нарушениями и редкими эпилептическими приступами у детей, его диагностика возможна только при регистрации ЭЭГ во время сна. Термин часто употребляют в качестве синонима электрического статуса медленного сна (ESES). Для описания находок на ЭЭГ следует использовать термин «Электрический эпилептический статус медленного сна»

- **Рекомендуется** регистрация ЭЭГ для подтверждения не только клинической, но и электрографической ремиссии эпилепсии [151]. **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).**

**Комментарий:** преимущественно при генерализованных формах эпилепсии, количество эпилептиформной активности прямо коррелирует с вероятностью возникновения эпилептических приступов, поэтому решение о коррекции дозы противоэпилептических препаратов следует принимать после контроля ЭЭГ. Контрольную регистрацию ЭЭГ следует проводить с теми же условиями, что и первичная запись, выявившая эпилептиформную активность.

#### **2.4.2. Длительный видео-ЭЭГ мониторинг.**

**Введение:** Длительный видео-ЭЭГ мониторинг – это синхронная регистрация ЭЭГ и видеозаписи состояния обследуемого. Основная цель видео-ЭЭГ мониторинга – визуализация пароксизмальных событий для их детального анализа. Это важно для классификации эпилептических приступов, эпилептических синдромов и локализации эпилептогенного очага. Видео-ЭЭГ мониторинг является важнейшим методом в дифференциальной диагностике эпилептических приступов и неэпилептических пароксизмальных расстройств, а также обязателен при подготовке к хирургическому лечению. Продолжительность обследования составляет от нескольких часов до нескольких дней. При проведении видео-ЭЭГ мониторинга с целью подготовки к хирургическому лечению фармакорезистентной эпилепсии используют не только скальповые чашечковые электроды, но и инвазивные, которые имплантируют в полость черепа.

- **Рекомендуется** продолжительное круглосуточное видео-ЭЭГ мониторирование у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией при подготовке к нейрохирургическому лечению [152,153]. **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарий:** Для определения показаний к хирургическому лечению и планированию операции по поводу фармакорезистентной эпилепсии обязательна синхронная регистрация ЭЭГ и видеозаписи семиологии нескольких эпилептических приступов для исключения их психогенного характера и локализации зоны начала приступа. Для этого используют многосуточное видео-ЭЭГ мониторирование

скальповыми или инвазивными электродами, продолжительность которого может достигать нескольких суток и даже недель.

- **Рекомендуется** при проведении скальпового видео-ЭЭГ мониторинга у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией во время подготовки к хирургическому лечению использовать фиксированные к скальпу чашечковые электроды, расположенные согласно международной схеме 10-20, а при подозрении на височную форму эпилепсии дополнительно устанавливать электроды в проекции нижних отделов височных долей по схеме 10-10 (нижняя височная цепочка) [154]. **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).**

**Комментарий:** Продолжительный скальповый видео-ЭЭГ мониторинг необходимо осуществлять чашечковыми электродами, прикрепленными к скальпу с помощью коллодия или специального клея, а при подозрении на височную форму эпилепсии число контактов, установленных на поверхность головы, может достигать 27. Это обуславливает требования к применяемым для этих целей энцефалографам: число регистрирующих каналов должно быть не менее 32, а в случае записей инвазивными электродами – 64.

- **Рекомендуется** проведение видео-ЭЭГ мониторинга электродами, имплантированными в полость черепа (субдуральных, глубоких, овального отверстия, скуловых) пациентам с фармакорезистентной эпилепсией при невозможности локализовать зону начала приступа с помощью видео-ЭЭГ мониторинга, выполненного скальповыми электродами [155]. **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).**

**Комментарий:** инвазивные электроды для регистрации ЭЭГ и электрокортикографии необходимо использовать в случаях, когда результаты скальповой записи не совпадают с данными МРТ и семиологией приступа, или их невозможно оценить из-за выраженных артефактов, чаще всего двигательных.

#### **2.4.3. Показания для проведения видео-ЭЭГ мониторинга у детей**

- **Рекомендуется** запись видео-ЭЭГ мониторинга по меньшей мере в течение 1 часа ребенку с подозрением на синдром Отахара с целью записи приступной ЭЭГ и для возможности оценки межприступной ЭЭГ как сна, так и бодрствования [148].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

*Комментарии.* Межприступный паттерн по типу «вспышка-подавление» при наличии эпилептических спазмов и тонических приступов (по отдельности или вместе) подтверждает диагноз. Возможны и фокальные приступы.

- **Рекомендуется** запись видео-ЭЭГ мониторинга в динамике по меньшей мере в течение 1 часа ребенку с подозрением на синдром Отахара с целью оценки эффективности лечения [148].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- **Рекомендуется** видео-ЭЭГ мониторирование с записью ЭЭГ бодрствования и сна ребенку с подозрением на доброкачественные семейные, несемейные неонатальные и инфантильные судороги с целью оценки приступной и межприступной ЭЭГ [148].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

*Комментарии.* Межприступная ЭЭГ нормально или с незначительными эпилептиформными или неэпилептиформными фокальными или мультифокальными изменениями (Grinton et al., 2015). Изредка регистрируется паттерн “theta pointu alternant”, но он не специфичен для синдрома. Если удастся записать приступ, то он начинается с диффузного билатерального уплощения активности в течение 5-20 сек (соответствует тонической фазе приступа и/апноэ) с последующим развитием фокальных или билатеральных ритмичных высоко-амплитудных волн, а затем с появлением острых волн в лобных, височных и центральных отведениях.

- **Рекомендуется** запись видео ЭЭГ мониторинга по меньшей мере в течение 1 часа и, желательно, с включением сна ребенку с фокальными приступами с ранним началом с целью записи приступной ЭЭГ и для возможности оценки межприступной ЭЭГ как сна, так и бодрствования [148].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- **Рекомендуется** запись видео-ЭЭГ мониторинга в динамике по меньшей мере в течение 1 часа и, желательно, с включением сна ребенку с фокальными приступами с ранним началом с целью оценки эффективности терапии [148].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- **Рекомендуется** видео-ЭЭГ мониторинг с включением сна и по крайней мере 10 минут после сна ребенку с подозрением на наличие синдрома Веста с целью подтверждения типа приступов и характеристики межприступной ЭЭГ [148].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

*Комментарии.* Инфантильные спазмы чаще наблюдаются при пробуждении ребенка. Гипсаритмия сначала возникает во сне, и только потом в бодрствовании, она исчезает в REM сон. У ребенка как правило отсутствуют физиологические паттерны сна (веретена, K-комплексы)

- Рекомендуется видео- ЭЭГ мониторинг в динамике с включением сна и по крайней мере 10 минут после сна ребенку с диагнозом синдрома Веста с целью оценки эффективности терапии [148].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- Рекомендуется длительный видео- ЭЭГ мониторинг с включением сна ребенку с подозрением на синдром Веста при наличии разных типов приступов (не только спазмов) с целью подтверждения типа приступов , а также при отсутствии эффекта от терапии с целью уточнения диагноза [148].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- Рекомендуется видео- ЭЭГ мониторинг бодрствования и сна ребенку с подозрением на синдром Драве и Драве-подобные синдромы с целью уточнения диагноза [148].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

*Комментарии.* Диагноз синдрома Драве скорее основывается на клинических и генетических данных, данные ЭЭГ имеет дополнительное значение. У не получающего лечение пациента с синдромом Драве (атипичные фебрильные судороги и/или статусы) обнаружение замедления основной биоэлектрической активности (фокального или диффузного) с ранней фотосенситивностью и фиксацией приступов, свойственных синдрому Драве, подтверждает диагноз.

- Рекомендуется видео-ЭЭГ мониторинг бодрствования и сна в динамике ребенку с диагнозом синдрома Драве и Драве-подобного синдрома с целью оценки эффективности терапии [148].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- Рекомендуется видео-ЭЭГ мониторинг бодрствования и сна ребенку такой продолжительности, чтобы были зафиксированы приступы (желательно их серия) ребенку



с подозрением на злокачественную эпилепсию детства с мигрирующими фокальными приступами с целью уточнения диагноза [148].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

*Комментарии.* Типичный «мигрирующий» приступный паттерн служит наряду с клиническими проявлениями важной составляющей синдрома. Приступный паттерн, локализованный в одной области и состоящий из ритмичной активности альфа-тета диапазона с ритмичными спайками и спайк-волнами, постепенно замедляется и останавливается. В этот момент он возникает в соседней области и прогрессивно по ней распространяется. При частых приступах приступный паттерн часто перемещается из одного полушария в другое.

- **Рекомендуется** видео-ЭЭГ мониторинг бодрствования и сна ребенку с фебрильными судорогами плюс и с генетической эпилепсией фебрильными судорогами плюс с целью уточнения диагноза [148].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

*Комментарии.* Характерны нормальная биоэлектрическая активность, генерализованные спайк-волновые комплексы с частотой 2-3 Г. Могут быть найдены другие типы приступов (абсансы, миоклонии, миоклонически-атонические, атонические). Может быть зарегистрировано начало фокального приступа (с лобных или с височных отведений).

- **Рекомендуется** видео-ЭЭГ мониторинг с включением сна пациентам с самоограниченной эпилепсией детства с центро-темпоральными спайками (син. роландической) в том случае, если рутинная ЭЭГ не информативна, с целью подтверждения диагноза [148].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- **Рекомендуется** видео-ЭЭГ мониторинг с включением сна пациентам с самоограниченной эпилепсией детства с центро-темпоральными спайками в том случае, если приступы частые, и есть подозрение на наличие структурной эпилепсии; при развитии атипичных абсансов и/или дроп атак и/или бессудорожного статуса; при появлении серьезных трудностей обучения и речевых проблем с целью уточнения диагноза [148].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

*Комментарии.* На структурный характер этиологии эпилепсии может указывать изменение морфологии центро-темпоральных спайков во сне, особенно развитие быстрых

спайков или полиспайков, увеличение медленных волн, эпизоды депрессии ритма. Не характерны для данного синдрома значительное замедление основной биоэлектрической активности (фокальное или диффузное), пробеги диффузных билатеральных/генерализованных разрядов спайк-медленная волна длительностью более 3 сек, Наличие продолженной спайк-волновой активности во сне при наличии соответствующей клинической симптоматики может указывать на атипичную эволюцию синдрома.

- **Рекомендуется** видео-ЭЭГ мониторинг с включением сна пациентам с синдромом Панайотопулоса в том случае, если рутинная ЭЭГ не информативна, с целью подтверждения диагноза [148].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- **Рекомендуется** видео-ЭЭГ мониторинг (с записью электромиографии с дельтовидных мышц) с включением сна пациентам с подозрением на наличие миоклонически-астатической эпилепсии с целью подтверждения диагноза [148].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – :)**

*Комментарии.* У пациента, не получающего лечение, есть шанс зафиксировать миоклонии в первый час записи. Гипервентиляция может спровоцировать атипичные абсансы. Для фиксации атонического компонента миоклонически-атонического приступа пациент должен стоять или сидеть (под наблюдением, чтобы предотвратить травмоопасное падение).

- **Рекомендуется** видео-ЭЭГ мониторинг (с записью электромиографии с дельтовидных мышц) с включением сна пациентам с подозрением на наличие синдрома Леннокса-Гасто с целью подтверждения диагноза [148].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

*Комментарии.* Для регистрации тонических приступов, типичных для синдрома, иногда необходима запись нескольких часов сна.

- **Рекомендуется** пролонгированный видео-ЭЭГ мониторинг бодрствования (с записью электромиографии с дельтовидных мышц) пациентам с подозрением на наличие миоклонических абсансов с целью подтверждения диагноза [148].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

*Комментарии.* Абсансы провоцируются гипервентиляцией, поэтому эта провокация может проводиться повторно во время исследования. В положении сидя или лежа с закрытыми глазами пациент должен расслабиться, тогда миоклонии в руках будут более очевидны.

- **Рекомендуется** видео-ЭЭГ мониторинг бодрствования и сна с подсчетом спайк-волнового индекса пациенту с подозрением на наличие эпилептической энцефалопатии с продолженной спайк-волновой активностью во сне или на наличие синдрома Ландау-Клеффнера с целью подтверждения диагноза [148].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

*Комментарии.* Желательна запись хотя бы одного цикла сна. Требуется определение типа и количества эпилептиформных изменений во время бодрствования и сна с подсчетом спайк-волнового индекса (процент продолжительности медленно-волнового сна, занятого разрядами). На современном уровне знаний трудно четко определить критическое значение спайк-волнового индекса (выше которого он считается патологическим). Большинство исследователей сходятся на том, что он должен быть 50% и выше. Тем не менее, нельзя трактовать спайк-волновый индекс в отрыве от клинических проявлений, так как иногда даже массивная эпилептиформная активность не влияет негативно на психоречевое развитие ребенка и не требует лечения.

- **Рекомендуется** видео-ЭЭГ мониторинг бодрствования и сна с подсчетом спайк-волнового индекса в динамике пациенту с диагнозом эпилептической энцефалопатии с продолженной спайк-волновой активностью во сне или с синдромом Ландау-Клеффнера с целью оценки эффективности терапии [148].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

*Комментарии.* Уменьшение спайк-волнового индекса сна (наряду с прекращением приступов и улучшением психоречевого развития) является одним из критериев эффективности терапии.

- **Рекомендуется** проведение рутинной ЭЭГ бодрствования пациенту с подозрением на наличие детской абсансной эпилепсии с целью уточнения диагноза [148].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- *Комментарии.* У ребенка с детской абсансной эпилепсией, не получающего лечение, абсансы должны развиваться сразу на правильно проведенной гипервентиляции.

*Если нет возможности сделать видеозапись, лаборант должен внимательно наблюдать за клиническими проявлениями абсанса и оценить степень нарушения осознанности.*

- Рекомендуется видео-ЭЭГ мониторинг бодрствования пациенту с подозрением на наличие абсансов в тех случаях, если рутинная ЭЭГ не позволяет выявить абсанс, если на рутинной ЭЭГ есть четкое фокальное начало абсанса и персистирующие фокальные спайки в одной зоне, при отсутствии эффекта от проводимой терапии с целью уточнения диагноза [148].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- Рекомендуется проведение рутинной ЭЭГ бодрствования в динамике пациенту с диагнозом детской абсансной эпилепсии с целью оценки эффективности терапии [148].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

#### **2.4.4. Магнитно-резонансная томография**

**Введение:** Магнитно-резонансная томография (МРТ) - метод лучевой диагностики, основанный на принципе ядерно-магнитного резонанса, возникающего при возбуждении протонов ядер водорода в исследуемой области после воздействия группы радиочастотных сигналов в сильном однородном магнитном поле. Преимуществами применения МРТ являются отсутствие ионизирующего излучения, произвольное направление срезов или сбор истинного трехмерного массива данных, а также получение морфологической (структурной), метаболической и функциональной информации об исследуемом органе либо системе.

Первоначальные протоколы МРТ для пациентов с эпилепсией включали, в дополнение к стандартному исследованию, импульсные последовательности толщиной среза 3мм, с пространственным разрешением 0,7x0,7-0,8x0,8мм, выполненные на системах 1,5Т, ориентированные параллельно и перпендикулярно оси гиппокампа. Такие протоколы давали дополнительную информацию о структурных изменениях височных долей, но значительно увеличивали время исследования с риском возникновения приступа и динамических артефактов во время проведения МРТ. Предусматривали также отдельные протоколы для пациентов с темпоральной, экстратемпоральной и другими видами эпилепсии [156]. Появление сверхвысокопольных МРТ и импульсных последовательностей с изотропным вокселем на системах 1,5-3Т привели к созданию нового протокола структурной МРТ.

Высокое пространственное разрешение и контрастность изображения с охватом всего головного мозга при 3Т МРТ напрямую связана с напряженностью магнитного поля. Тонкие структурные юстакортикальные изменения, характерные для кортикальных дисплазий, склероза гиппокампа, аномалий развития головного мозга, требуют применения импульсных последовательностей минимальной толщиной среза (1-2мм и менее) с изотропным вокселем (то есть с элементами объемного образования в форме куба с равными гранями, снижающими эффект частичного объема). Согласно протоколу HARNESS-MRI (унифицированный протокол нейровизуализации с использованием МРТ при эпилепсии) структурная МРТ, независимо от марки аппарата, включает основные импульсные последовательности [157,158], таблица 7:

Таблица 7. Импульсные последовательности и характеристики МРТ при эпилепсии

Импульсная последовательность	Толщина среза	Размер вокселя, мм	Плоскость сканирования	Задача применения
T2-взвешенная (T2 TSE)	1-2мм	0,4x0,4x2	аксиальная, коронарная	Оценка структуры гиппокампа
T1-взвешенные (T1 GRE MPRAGE)	1 мм и менее	1,0x1,0x1,0	сагиттальная	Оценка анатомии коры и белого вещества, диагностика дисплазий
T2 инверсия/восстановление с насыщением (отсечением) сигнала от свободной жидкости (T2 TSE FLAIR/TIRM)	1 мм	1,0x1,0x1,0	сагиттальная	Диагностика очаговых изменений, в т.ч. склероза гиппокампа
MP-диффузия (DWI)	3мм	1,5x1,5x3	аксиальная	Дифференциальная диагностика ишемии, опухолей
Импульсная последовательность, взвешенная по неоднородности	1-2мм	1,0x1,0x1,0	аксиальная	Диагностика кровоизлияний, сосудистых мальформаций,

магнитного поля (SWI/SWAN/T2 Gre*)				микрокровоизлияний в опухоль
---------------------------------------	--	--	--	---------------------------------

Данный протокол можно использовать на МР-системах 1,5 и 3Т, с охватом всего головного мозга. Общее время сканирования при использовании многоканальных катушек (8, 12 или 32 канала) составляет не более 30 мин. Контрастное усиление при структурном МРТ показано только при подозрении на опухоль головного мозга, сосудистую мальформацию, инфекционный процесс. Противопоказания к МРТ стандартные и включают наличие несовместимого с магнитным полем кардиостимулятора, вживленных микроприборов, эндопротезов, стентов, портов для химиотерапии, беременность в первом триместре. Относительным противопоказанием является нарушение сердечного ритма. При исследовании пациентов в возрасте младше 5 лет может понадобиться анестезиологическое пособие для минимизации артефактов от движения во время МРТ.

У больных с подозрением на эпилепсию или с уже установленным диагнозом, структурную МРТ применяют после впервые возникшего эпилептического приступа для выявления источника судорожной активности, для дифференциальной диагностики с эпилептическим синдромом, в динамике и для оценки эффективности хирургического лечения.

- **Рекомендуется** проведение структурной МРТ пациентам, впервые в жизни перенесшим неспровоцированный эпилептический приступ для выявления источника судорожной активности [157,158].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарии:** целью первоначального исследования является диагностика потенциальных источников судорожной активности: склероза гиппокампа, фокальной кортикальной дисплазии (ФКД), опухоли, постишемических и посттравматических изменений. Полученные данные необходимо коррелировать с выявленной эпилептиформной активностью при ЭЭГ. Следует помнить, что МР-негативная картина у пациента с впервые возникшим судорожным приступом не является доказательством отсутствия эпилепсии, диагноз выставляется на основании комплексного анализа клинико-инструментальных данных.

- **Рекомендуется** повторение МРТ на сканнере 3Т по эпилептическому протоколу у пациентов с недавно выявленной эпилепсией, независимо от результатов предыдущих исследований [157–159].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарий:** отсутствие очаговых изменений при первичном МРТ, выполненном на 1,5Т по стандартной методике, не исключает диагноз эпилепсии, тонкие структурные юкстакортикальные изменения на системе 1,5Т не диагностируются в 50% случаев [160]. У 20-30% пациентов с височной эпилепсией и у 20-40% пациентов с экстратемпоральной эпилепсией при МРТ структурные изменения не определяются (МР-негативная эпилепсия) [161]. Отрицательный результат первичного обследования может также быть обусловлен отсутствием опыта у исследователя либо артефактами от движений пациента.

- **Рекомендуется** проведение ежегодного МРТ в динамике у пациентов с доказанной МР-позитивной эпилепсией, а также в послеоперационном периоде [158,162].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарий:** проведение МРТ по эпилептическому протоколу в динамике улучшает диагностику прогрессирующей атрофии височных долей при склерозе гиппокампа и уточняет прогноз для пациента [157]. В послеоперационном периоде ежегодное МРТ помогает оценить эффективность резекции и выявить дополнительные потенциальные очаги эпилептической активности [162,163].

- **Рекомендуется** включение одновоксельной МР-спектроскопии по водороду у пациентов с височной эпилепсией и подозрением на склероз гиппокампа [164,165].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).**

**Комментарий:** В сложных случаях, у пациентов с двусторонним поражением, при отсутствии характерных морфологических изменений при структурной МРТ, у пациентов с сопутствующей патологией (например, на фоне возрастной атрофии височных долей) рекомендуется дополнительно использовать функциональные МР-методики. МР-спектроскопия оценивает метаболическую активность области гиппокампов. Асимметричное снижение содержания типичных метаболитов (N-ацетиласпартата, креатина и креатинфосфата) считается типичным для склероза гиппокампа и помогает поставить диагноз в начальных стадиях заболевания и при атипичном (парциальном) поражении, двустороннем склерозе, у пожилых пациентов [159]. Исследование может проводиться только на сканнерах 3Т и затруднено технически при значительной атрофии височных долей.

- **Рекомендуется** волуметрия гиппокампов и височных долей у пациентов с височной эпилепсией [159,164].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарий:** волуметрия (морфометрия) - постобработка изображений с изотропным вокселем с достоверным измерением объема коры мозга, белого вещества и гиппокампов помогает диагностировать склероз гиппокампа и атрофию височной доли на начальных стадиях заболевания, оценить динамику течения, провести дифференциальный диагноз с нейродегенеративными заболеваниями. У пациентов с височной эпилепсией отмечают невидимое при визуальной оценке уменьшение объема гиппокампа, таламуса и височной доли в целом со стороны склероза [166,167].

- **Рекомендуется** обучение врачей-рентгенологов интерпретации МРТ у пациентов с эпилепсией [157].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарий:** адекватная оценка МР-изображений у пациентов с эпилепсией возможна при глубоком знании нормальной анатомии коры и белого вещества, вариантов строения, возрастных изменений. Анализ данных каждого пациента требует времени и углубленного внимания рентгенолога.

#### **2.4.5. Рентгеновская компьютерная томография**

**Введение:** Рентгеновская компьютерная томография (КТ) - послойное сканирование выбранной области узкофокусированным потоком рентгеновского излучения с последующим построением изображений с помощью преобразования Фурье. Полученные изображения обладают высоким пространственным разрешением, но низкой контрастностью. В клинической практике используется спиральная КТ с изотропным вокселем, с реконструкцией изображений в произвольной плоскости. Стандартная КТ головного мозга охватывает всю голову, проводится с реконструкцией толщиной 1мм и менее, в мягкотканном и костном фильтре, для оценки вещества головного мозга, ликворных путей, костей черепа и лицевого скелета. Контрастное исследование применяется при подозрении на сосудистые мальформации, интракраниальные аневризмы, опухоли, инфекционный процесс. Исследование длится несколько секунд и может проводиться пациентам в тяжелом состоянии и на ИВЛ. Противопоказанием к проведению КТ является беременность, а к введению контрастного вещества - аллергические реакции на йод и белок, снижение клубочковой фильтрации почек, нарушение функции печени, гиперфункция щитовидной железы.



- **Рекомендуется** назначение КТ, как первичного исследования пациентам, впервые в жизни перенесшим неспровоцированный эпилептический приступ [164,168].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).**

**Комментарий:** КТ назначается для исключения острой нейрохирургической патологии: внутримозговых кровоизлияний, в том числе после разрыва аневризм и мальформаций головного мозга, ОНМК по ишемическому типу, опухолей с дислокационным синдромом, черепно-мозговой травмы. Отсутствие изменений головного мозга при КТ не доказывает отсутствие эпилепсии. При наличии нетравматического внутримозгового кровоизлияния рекомендуется КТ-ангиография интракраниальных артерий для выявления источника кровоизлияния. При подозрении на опухоль головного мозга рекомендуется КТ головного мозга с контрастным усилением

- **Рекомендуется** проведение КТ головного мозга под навигацию при планировании установки инвазивных электродов и хирургического лечения. **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).**

**Комментарий:** исследование проводится толщиной среза 1мм с захватом мягких тканей лица и головы, для лучшей корегистрации с навигационной системой и снижении травматизации окружающих структур головного мозга при установке инвазивных электродов либо хирургическом вмешательстве

#### **2.4.6 Позитронно-эмиссионная томография**

**Введение:** Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) - метод лучевой диагностики, основанный на способности радиоактивного изотопа накапливаться в тканях, обладающих высокой метаболической активностью. В клинической практике ПЭТ используется с начала 1990-х гг. В диагностике эпилептогенных поражений используют гибридные методики ПЭТ-КТ, которые обладают большим пространственным разрешением и лучшей анатомической корреляцией. В качестве метаболического маркера применяют <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозу (<sup>18</sup>F-ФДГ) - аналог природной глюкозы, позволяющий оценить гликолитическую активность ткани. При внутривенном введении <sup>18</sup>F-ФДГ интенсивно накапливается в тканях с высоким уровнем гликолиза (головной мозг, мышцы, миокард, органы ЖКТ, печень). ПЭТ-КТ проводится у пациентов с эпилепсией в околоприступном и межприступном периоде. Типичным для межприступного периода считается локальный асимметричный гипометаболизм височной доли на стороне склероза гиппокампа, что связано с нарастающей атрофией и снижением уровня гликолиза указанной области. Для адекватного проведения и интерпретации ПЭТ-КТ необходима подготовка пациента с соблюдением пищевого режима, отказом от физических нагрузок и

отменой ряда лекарственных препаратов. Противопоказаниями к исследованию считают беременность, инфекционные заболевания, гипергликемию. Наиболее эффективным считается использование ПЭТ-КТ при МР-негативной эпилепсии и как метод предоперационной подготовки [169].

- **Рекомендуется** назначение ПЭТ-КТ при отсутствии типичных изменений по данным МРТ у пациентов с установленным диагнозом эпилепсия, а также при решении вопроса о хирургическом лечении [169,170]. **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).**

**Комментарий:** асимметричный локальный гипометаболизм височной доли у пациентов с двусторонним поражением височных долей либо при отсутствии характерных признаков склероза гиппокампа при МРТ считается достаточным основанием для решения вопроса о хирургическом лечении, так как является благоприятным фактором в плане долгосрочного прогноза контроля приступов [171].

## **2.5. Иные диагностические исследования**

### **2.5.1. Диагностика моногенных вариантов идиопатических эпилепсий.**

Для установления этиологии моногенных вариантов эпилепсий используются несколько молекулярно-генетических методов: автоматическое секвенирование по Сенгеру, а также одновременный анализ мутаций в нескольких генах. Для диагностики заболеваний, характеризующихся специфическими клиническими признаками целесообразно проводить анализ мутаций в отдельных генах, ответственных за их возникновение. К таким заболеваниям относятся туберозный склероз, нейрофиброматоз и синдром Ангельмана [20,21].

### **2.5.2. Особенности клинических проявлений наследственных болезней обмена, сопровождающихся судорогами.**

Наследственные болезни обмена веществ, сопровождающихся судорогами – обширная группа моногенных заболеваний, обусловленных мутациями в генах, белковые продукты которых участвуют в сложных биохимических реакциях. Возникновение судорожного синдрома наблюдается в структуре симптомокомплексов более 200 нозологических форм, относящихся к различным классам НБО, в том числе аминокислотопатий органических ацидурий, пероксисомных, митохондриальных и лизосомных болезнях накопления. Большинство заболеваний этой группы имеют аутосомно-рецессивный, X-сцепленный рецессивный и митохондриальный тип наследования. Патогенез развития эпилепсии при этих группах нейрометаболических

заболеваний, чаще всего, связан с дефицитом фермента, обусловленным мутациями в кодирующем его гене, что приводит к накоплениям метаболитов, предшествующих ферментативному блоку, оказывающих токсичное действие на клетки различных органов, вызывая их гибель. В связи с этим может поражаться как один «орган-мишень», так и несколько органов или систем, в том числе центральная и периферическая нервная система, скелетно-мышечная, сердце, печень, поджелудочная железа и даже кожа.

Особенностями клинических проявлений НБО, позволяющих заподозрить их наличие являются:

- необычный запах от кожи и ушной серы пациентов
- острые метаболические кризы, которые часто протекают под маской нейроинфекции или провоцируются инфекционными заболеваниями
- коматозные состояния
- рвоты, непереносимость определенных продуктов.

### **Диагностика НБО**

Диагностика наследственных нарушений обмена веществ может осуществляться на трех уровнях.

**Первый** уровень направлен на определении количества метаболитов нарушенных реакций. Он осуществляется с помощью тандемной масс-спектрометрии и высокожидкостной хроматографии органических кислот и газовой хроматографии/масспектрометрии мочи. С помощью этого метода диагностируются основные нозологические формы аминокислотопатий, органических ацидурий и болезней нарушения бета окисления жирных кислот. Достоинства заключаются в быстроте и дешевизне исследований, однако, маркеры могут обладать низкой специфичностью. Базовую информацию для дальнейшего диагностического поиска могут дать исследования кислотно-основного состава крови (включающим уровень рН), глюкозы, аммония, лактата, кетонов мочи и печеночного профиля. Один из наиболее важных тестов является определение уровня сахара крови, так как гипогликемия является одним из частых симптомов НБО, сопровождающихся судорогами.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга может быть эффективна при диагностике НБО из группы лизосомных болезней накопления, пероксисомных болезнях, а также для обнаружения пороков развития мозга и его гипоксически-ишемическим поражения.

**Второй уровень** – исследование активности определенного фермента или группы ферментов.

**Третий уровень** – ДНК диагностика, направленная на поиск мутаций в генах с помощью Автоматического секвенирования по Сенгеру.

Учитывая возможность эффективной патогенетической терапии для некоторых нозологических форм этой группы заболеваний, их диагностику необходимо провести в кратчайшие сроки до появления необратимых повреждений головного мозга. Для нескольких нозологических форм эпилепсий из группы НБО, манифестирующих в неонатальном периоде разработана специфическая терапия, полностью купирующая клинические симптомы. К ним относятся четыре генетических варианта гипомagneмии, пиридоксин зависимые судороги и недостаточность биотинидазы. К возникновению гипомagneмии приводят мутации в четырех генах, продукты которых осуществляют абсорбцию магния в кишечнике или реабсорбцию магния в почечных канальцах, а к возникновению пиридоксин-зависимых судорог – мутация в гене ALDH7A1, кодирующий фермент семейства альдегид-фосфат дегидрогеназ. Недостаточность этого фермента приводит к накоплению пиперидин-6 карбомилата, ингибирующего пиридоксаль-фосфат. Внутривенное введение препаратов магния при наследственных гипомagneмиях или пиридоксаль-фосфата при пиридоксин-зависимых судорогах полностью купирует симптомы и предотвращает их повторное возникновение. При отсутствии адекватного лечения формируется мышечная гипотония, возникает задержка темпов психомоторного развития и судорожный синдром. Эффективное лечение разработано и для наследственного дефицита биотинидазы - заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования.

### **2.5.3. Особенности клинических проявлений хромосомных синдромов, сопровождающихся судорогами.**

К настоящему времени описано более 500 хромосомных аномалий, ассоциированных с нарушением ЭЭГ паттерна и судорогами. Дети с хромосомными синдромами часто рождаются с низким весом и множественными стигмами дизэмбриогенеза и/или пороками развития двух и более органов или систем. В отличие от идиопатических моногенных эпилепсий у больных с хромосомными синдромами задержка развития, обычно, отмечается с рождения, и часто сопровождаются мышечной гипотонией. При некоторых хромосомных перестройках можно выделить характерный фенотип, например, при делеции короткого плеча 4 хромосомы (синдроме Вольфа-Хиршхорна), микроделеции короткого плеча 17 хромосомы (синдроме Миллера-Дикера), синдроме Ангельмана (микроделеция длинного плеча 15 хромосомы) [31,32,33], но в большинстве случаев фенотип не специфичен. Верифицировать хромосомную патологию можно цитогенетическим методом, но при малых размерах дисбаланса необходимо проведение

молекулярного кариотипа (хромосомного микроматричного анализа). Лечение эпилепсии при хромосомной патологии симптоматическое.

#### **2.5.4. Способы диагностики хромосомных синдромов, сопровождающихся судорогами.**

Диагностика количественных и структурных перестроек хромосом более 10 МДПН осуществляется на основании традиционного метода анализа хромосом с использованием различных методов их окрашивания. Самым распространенным методом является G-окрашивание с использованием нефлуоресцентных красителей по длине хромосом. Использование этого метода позволяет выявлять полисомии, анеуплоидии, а также протяженные делеции, дупликации инверсии, инсерции, а также транслокации хромосом.

Диагностика структурных перестроек хромосом меньшего размера проводится с помощью хромосомного микроматричного анализа. При выполнении этого анализа исследуются все клинически значимые участки генома, позволяющие диагностировать все известные хромосомные синдромы (в том числе микроделеционные и микродупликационные).

Необходимо иметь в виду, что при проведении этого анализа не определяется наличие однородительских дисомий и транслокаций хромосом.

- **Рекомендуется** молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене методом автоматического секвенирования по Сенгеру пациенту с эпилепсией с подозрением на моногенное заболевание, для уточнения этиологии эпилепсии и подбора терапии [172]

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

*Комментарии.* Поиск мутаций в конкретном гене возможен только при хорошо фенотипически очерченных заболеваниях, ассоциированных с эпилепсией. Примером таких заболеваний могут служить синдром Ретта или туберозный склероз.

- **Рекомендуется** молекулярно-генетическое исследование мутации методом Сенгера родителям пациента при выявлении у ребенка вероятно патогенной мутации или мутации с неясным клиническим значением в гене, ассоциированной с моногенным заболеванием, для уточнения значимости мутации в развитии эпилепсии и с целью прогноза деторождения [173]

**Уровень убедительности рекомендаций 3 (уровень достоверности доказательств – 5)**

*Комментарии.* Отсутствие впервые выявленной нуклеотидной замены в гетерозиготном состоянии у здоровых родителей ребенка с заболеванием с аутосомно-

доминантным типом наследования повышает вероятность ее патогенности. Обнаружение впервые выявленных нуклеотидных замен в гетерозиготном состоянии у родителей ребенка с двумя мутациями в гене, ответственном за возникновение аутосомно-рецессивного заболевания, повышает вероятность их патогенности и позволяет уточнить диагноз у пациента.

- **Рекомендуется** проведение секвенирования экзона пациенту с эпилепсией с подозрением на моногенную ее природу для установления причин генетически гетерогенной группы моногенных идиопатических эпилепсий [172]

- **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

*Комментарии.* Подозрение на моногенную природу эпилепсии возникает у пациента с отягощенным семейным анамнезом по эпилепсии, сочетанием эпилепсии с умственной отсталостью, расстройствами аутистического спектра и нарушениями движений, фармакорезистентностью эпилепсии и тяжелым ее течением (с эпилептическими статусами). Чаще всего необходимость такого исследования возникает при развитии ранней эпилептической энцефалопатии (синоним энцефалопатия развития и эпилептическая (см. раздел «Эпилептические энцефалопатии»)).

Выраженная генетическая гетерогенность моногенных заболеваний и синдромов, сопровождающихся судорогами, а также значительный размер генов, ответственных за их возникновение обуславливает необходимость использования секвенирования нового поколения для диагностики отдельного генетического варианта этой группы заболеваний. Существуют различные варианты секвенирования экзона – диагностические панели (включающие разное количество исследуемых генов – от 20 до 1000 и более), клинический экзом, полный экзом.

- **Не рекомендуется** проведение секвенирования экзона в клинической практике пациентам с фокальными или генерализованными эпилепсиями с предположительно мультифакторным типом наследования с целью установления этиологии эпилепсии [174].

- **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

*Комментарии:* в редких случаях при наличии нескольких членов семьи с эпилепсией может иметь место и аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный тип наследования, в такой клинической ситуации генетическое исследование показано (например, при аутосомно-доминантной роландической эпилепсии)

- **Рекомендуется** цитогенетическое исследование (кариотип) пациенту с эпилепсией при подозрении на хромосомную природу эпилепсии с целью уточнения ее этиологии [175]

**Уровень убедительности рекомендаций 3 (уровень достоверности доказательств – 5)**

*Комментарии:* подозрение на хромосомную природу заболевания возникает в том случае, если у пациента с эпилепсией если он родился в срок с низким весом, ранее психомоторное развития протекало с задержкой, имеется множество стигм дисэмбриогенеза и/или пороки развития нескольких органов или систем организма.

- **Рекомендуется** проведение хромосомного микроматричного анализа пациентам с эпилепсией, у которых предполагается хромосомный синдром, но при проведении стандартного кариотипирования количественных и структурных перестроек не выявлено [176].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

*Комментарии.* Диагностика хромосомных синдромов, обусловленных микроанаомалиями хромосом, размером менее 10 млн п.н. (делециями и дупликациями) проводится с использованием хромосомного микроматричного анализа, направленного на анализ вариаций числа копий ДНК у детей с эпилепсией с использованием SNP олигонуклеотидных микроматриц.

- **Рекомендуется** полногеномное секвенирование пациенту с эпилепсией с подозрением на ее моногенную генетическую природу в том случае, если у него не выявлено причины эпилепсии при экзомном секвенировании с целью уточнения диагноза и подбора терапии [172]

**Уровень убедительности рекомендаций 3 (уровень достоверности доказательств – 5)**

*Комментарии:* если полногеномное секвенирование не проясняет молекулярно-генетический анализ, то такое же исследование показано и обоим родителям пациента.

- **Рекомендуется** пересмотр нативных данных экзомного или геномного секвенирования (представленных в формате fast Q) с предполагаемой генетической эпилепсией, если ранее не был установлен точный молекулярно-генетический диагноз [177].

**Уровень убедительности рекомендаций 3 (уровень достоверности доказательств – 3)**

***Комментарии:** необходимость такого подхода диктуется тем, что до сих пор остаются технические и биологические ограничения методов генетической диагностики, а также до сих пор не открыты значение и связь с фенотипом для всех генов. Пересмотр данных через полтора-два года является закономерным шагом в поиске и подтверждении генетической природы.*

- **Рекомендуется** комплексное определение концентрации на аминокислоты и ацилкарнитины в крови методом тандемной масс-спектрометрии, а также исследование аминокислот и метаболитов в моче пациенту с эпилепсией с подозрением на врожденный дефект метаболизма с целью уточнения этиологии эпилепсии и подбора терапии [178]

**Уровень убедительности рекомендаций 3 (уровень достоверности доказательств – 5)**

***Комментарии** Тандемная масс спектрометрия является методом скрининга, направленного на анализ метаболитов, изменение концентрации которых обнаруживается при наследственных аминокислотапатиях, органических ацидуриях и нарушениях бета-окисления жирных кислот, в симптомокомплексе которых наблюдаются судороги.*

*Судороги являются одним из частых симптомов болезней обмена веществ. Одновременное определение нескольких десятков метаболитов в пятне крови позволяет провести анализ в кратчайшие сроки и спланировать алгоритм молекулярно-генетического исследования, направленного на уточнение нозологической формы и назначение своевременной терапии.*

- **Рекомендовано** комплексное определение концентрации органических кислот в крови и комплексное определение содержания органических кислот в моче методом высокожидкостной хроматографии пациенту с эпилепсией с подозрением на врожденный дефект метаболизма с целью уточнения этиологии эпилепсии и подбора терапии [179].

**Уровень убедительности рекомендаций 3 (уровень достоверности доказательств – 5)**

- **Рекомендован** комплекс исследований для диагностики недостаточности среднецепочечной ацилКоА дегидрогеназы жирных кислот и комплекс исследований для диагностики недостаточности длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот пациенту с эпилепсией с подозрением на врожденный дефект метаболизма из группы нарушения обмена жирных кислот и пероксисомных болезней, сопровождающихся судорогами, для уточнения этиологии эпилепсии и подбора терапии [180]

**Уровень убедительности рекомендаций 3 (уровень достоверности доказательств – 5)**



*Комментарий.* Определение метаболитов обмена жирных кислот, прежде всего фитановой кислоты позволяет заподозрить наличие пероксисомных заболеваний и спланировать алгоритм дальнейших поисков генетического варианта на основании использования секвенирования отдельного гена по Сенгеру.

- **Рекомендуется** проведение анализа метилирования CpG островков в области промотора гена SNRPN на хромосоме 15q11-q13 у ребенка с эпилепсией при подозрении на наличие у него синдрома Ангельмана с целью подтверждения диагноза [181]

**Уровень убедительности рекомендаций 3 (уровень достоверности доказательств – 5)**

*Комментарии.* Судороги - один их частых симптомов у пациентов с синдромом Ангельмана. Кроме эпилепсии у пациентов отмечается походка по типу «механической куклы», задержка речевого развития и характерная медленно-волновая активность на межспинной ЭЭГ. Анализ метилирования позволяет выявить две основные причины возникновения синдрома-делеции в области хромосомы 15q11-q13 и однородительскую дисомию.

- **Рекомендуется** исследование кислотно-основного состояния и газов крови ребенку с эпилепсией с подозрением на врожденный дефект метаболизма для поиска этиологии эпилепсии [182].

**Уровень убедительности рекомендаций 3 (уровень достоверности доказательств – 5)**

- **Рекомендуется** исследование уровня молочной кислоты в крови пациенту с эпилепсией с подозрением на митохондриальную природу для уточнения этиологии эпилепсии и подбора терапии [183].

**Уровень убедительности рекомендаций 3 (уровень достоверности доказательств – 4)**

*Комментарии:* существенное повышение лактата может свидетельствовать о митохондриальной природе эпилепсии

- **Рекомендуется** исследование уровня пировиноградной кислоты в крови пациенту с эпилепсией с подозрением на ее митохондриальную природу для уточнения этиологии эпилепсии и подбора терапии [183].

**Уровень убедительности рекомендаций 3 (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *существенное повышение лактата и изменения соотношения лактата к пирувату может свидетельствовать о митохондриальной природе эпилепсии.*

### **3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения**

#### **3.1. Медикаментозное лечение**

*Медикаментозное лечение противоэпилептическими препаратами (ПЭП) является основным методом терапии эпилепсии. В большинстве случаев лечение должно начинаться сразу после установления диагноза «Эпилепсия». Цель лечения – полное прекращение приступов без нервно-психических, соматических побочных эффектов и обеспечение педагогической, профессиональной и социальной адаптации пациентов. В настоящий момент в России зарегистрировано 19 ПЭП с различными механизмами действия, имеющие различный профиль эффективности и переносимости.*

##### **3.1.1. Общая часть. Взрослые.**

*При назначении ПЭП необходим персонализированный подход с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента [5]. Выбор ПЭП зависит от формы эпилепсии/эпилептического синдрома, типа приступов, стадии и течения эпилепсии, пола, возраста, сопутствующих заболеваний и принимаемых лекарств.*

*Для правильного выбора ПЭП каждый врач в первую очередь должен установить является ли эпилепсия фокальной (с фокальными приступами с/без нарушения сознания, билатеральными тонико-клоническими с фокальным дебютом), генерализованной (с генерализованными приступами) или неуточненной (с недифференцированными приступами).*

##### **3.1.1.1. Лечение впервые диагностированной эпилепсии.**

Наиболее эффективной и прогностически значимой является стартовая монотерапия правильно выбранным ПЭП в адекватной дозе, что позволяет достигать ремиссии приступов в 50-60% случаев.

Механизм действия препарата не является традиционным критерием выбора первой терапии эпилепсии. У многих ПЭП механизм действия окончательно не изучен. При лечении эпилепсии врач назначает препараты, основываясь на их ожидаемой эффективности и профиле переносимости, а не на механизме действия. Выбор препарата с учетом механизма действия важен при назначении комбинированной терапии (вторым или третьим ПЭП) при неэффективности монотерапии.

### **3.1.1.1.1. Лечение впервые диагностированной фокальной эпилепсии (с фокальными приступами с/без нарушения сознания, билатеральными тонико-клоническими с фокальным дебютом).**

В России при фокальных формах эпилепсии в режиме монотерапии разрешены к применению: бензобарбитал\*\*, вальпроевая кислота\*\*, габапентин, зонисамид, карбамазепин\*\*, клоназепам\*\*, лакосамид\*\*, ламотриджин, леветирацетам\*\*, окскарбазепин\*\*, примидон, топирамат\*\*, фенитоин\*\*, фенобарбитал\*\*, эсликарбазепин (перечень ПЭП здесь и далее указаны в алфавитном порядке).

- **Рекомендуется** начинать лечение взрослым пациентам с фокальной формой эпилепсии (фокальными эпилептическими приступами с/без нарушения сознания, билатеральными тонико-клоническими с фокальным дебютом) с вальпроевой кислоты\*\*, габапентина, зонисамида, карбамазепина\*\*, лакосамида\*\*, ламотриджина, леветирацетама\*\*, окскарбазепина\*\*, топирамата\*\*, фенитоина\*\*, фенобарбитала\*\* эсликарбазепина в виде монотерапии с целью прекращения приступов [184–186].

**Уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств – 1.**

- **Рекомендуется** начинать лечение взрослым пациентам с фокальной формой эпилепсии (фокальными эпилептическими приступами с/без нарушения сознания, с билатеральными тонико-клоническими с фокальным дебютом) с примидона в виде монотерапии с целью прекращения приступов [187].

**Уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств – 2.**

- **Рекомендуется** начинать лечение у пожилых пациентов (старше 65 лет) с фокальной формой эпилепсии (фокальными эпилептическими приступами с/без нарушения сознания, с билатеральными тонико-клоническими с фокальным дебютом) с леветирацетама\*\*, ламотриджина в виде монотерапии с целью прекращения приступов [188].

**Уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств – 1.**

- **Рекомендуется** начинать лечение у пожилых пациентов (старше 60 лет) с фокальной формой эпилепсии (фокальными эпилептическими приступами с/без нарушения сознания, с билатеральными тонико-клоническими с фокальным дебютом) с габапентина в виде монотерапии с целью прекращения приступов [189].

**Уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств – 2.**

**Комментарии:**

Примерно 60-70% пациентов с эпилепсией достигают длительной ремиссии или существенного урежения приступов. Большинство из них достигают этой ремиссии после начала лечения одним противоэпилептическим препаратом (монотерапия). Лечение начинают с начальной (стартовой) дозы наиболее подходящего ПЭП для данного пациента (персонализированный подход). Дозу постепенно увеличивают (титруют) до прекращения приступов или появления передозировки (неприемлемых побочных эффектов).

Карбамазепин\*\* долгие годы считается основным ПЭП у пациентов с фокальными приступами, препаратом, с которым в рандомизированных клинических исследованиях сравнивают свою эффективность все ПЭП.

Систематический обзор с сетевым мета-анализом [184] показал, что длительность удержания на терапии (отражающая эффективность и переносимость) у пациентов с фокальными типами приступов получающих ламотриджин и леветирацетам\*\* значительно выше в сравнении с карбамазепином\*\*. В порядке убывания по сравнению с карбамазепином по параметру удержания ПЭП распределились следующим образом: вальпроевая кислота\*\*, зонисамид, окскарбазепин\*\*, фенитоин\*\*, топирамат\*\*, габапентин, фенобарбитал\*\*. Указанные ПЭП эффективны в лечении фокальных форм эпилепсии в режиме монотерапии.

Авторы другого мета-анализа [185] рекомендуют начинать лечение с леветирацетама\*\*, зонисамида, лакосамида\*\*, эсикарбазепина в виде монотерапии при установлении диагноза фокальной формы эпилепсии (фокальных эпилептических приступах) у взрослых. Не было никаких статистически значимых различий в прекращении приступов через 6 и 12 месяцев при приеме указанных ПЭП. Все указанные ПЭП оказались эффективными и представляют собой подходящую альтернативу карбамазепину\*\*.

Системный мета-анализ [186], включающий 65 РКИ, в который вошел анализ использования леветирацетама\*\*, ламотриджина, окскарбазепина\*\*, топирамата\*\*, вальпроевой кислоты\*\* установил, что данные ПЭП являются эффективными для начальной монотерапии у взрослых. ПЭП не демонстрировали никаких признаков превосходства или неполноценности по сравнению с карбамазепином\*\*, который считается стандартным лечением фокальной эпилепсии.

В рандомизированном клинической исследовании [190] показано, что лакосамид сравним по клинической эффективности с карбамазепином у больных с впервые диагностированной эпилепсией.

**В более ранних исследованиях [187], при оценке эффективности базовых противосудорожных препаратов было показано, что удержание на противосудорожной терапии у пациентов с фокальными приступами было**

**значительно выше при назначении карбамазепина\*\* и фенитоина\*\* в сравнении с фенобарбиталом\*\* и примидоном. При фокальных приступах с эволюцией в билатеральные тонико-клонические удержание пациентов на терапии было значительно выше при лечении карбамазепином\*\*, фенитоином\*\* и фенобарбиталом\*\* в сравнении с примидоном. Более ранняя отмена примидона и фенитоина\*\* была связана с побочными эффектами. Таким образом, при фокальных приступах фенитоин\*\*, примидон признаются так же эффективными, но не являются препаратами первого выбора вследствие побочных эффектов.**

Клиническая эффективность бензобарбитала\*\* в рандомизированных клинических исследованиях не изучалась.

Необходимо отметить, что клиническая эффективность различных ПЭП у больных с фокальными формами эпилепсии при адекватных дозировках приблизительно одинакова и составляет 50 – 60 %.

Согласно результатам систематического обзора [191], нет однозначных доказательств, на основании которых возможен выбор между карбамазепином\*\* и вальпроевой кислотой\*\*. В работе взяты такие критерии как «время до отмены ПЭП» (удержание на терапии), «ремиссия на протяжении 12-месяцев», «время до первого приступа». По результатам исследования подтверждается рекомендация использования карбамазепина\*\* в качестве противосудорожного препарата первого выбора у пациентов с фокальной эпилепсией.

При сравнительном анализе карбамазепина\*\* и топирамата\*\* [192] были получены данные, что карбамазепин\*\* с меньшей вероятностью будет отменен и что 12-месячная ремиссия будет достигнута раньше, чем при применении топирамата\*\*.

Систематический обзор 13 РКИ [193], сравнивающих карбамазепин\*\* и ламотриджин, показал, что оба ПЭП в качестве монотерапии являются эффективными в лечении фокальных форм эпилепсии. Время прекращения приема («удержания») раньше наступала при монотерапии карбамазепином\*\*. Наиболее распространенная причина прекращения приема – побочные эффекты: в 51% у карбамазепина\*\* от общего числа случаев отмены против 36% у ламотриджина. Второй причиной отмены препарата был рецидив припадков на фоне лечения: 8% пациентов принимающих карбамазепин\*\* и 15% ламотриджин. Полученные результаты так же свидетельствуют о том, что рецидив приступов после начала лечения ламотриджином может произойти раньше, чем при лечении карбамазепином\*\*, а ремиссия приступов в течении 6 месяцев может произойти раньше на карбамазепин\*\*, чем на ламотриджин.

В проспективном двойном-слепом рандомизированном исследовании [194] был показан эквивалентный эффект леветирацетама\*\* и карбамазепина\*\* для достижения ремиссии приступов при впервые диагностированной фокальной эпилепсии.

Один из выводов научной группы исследования «КОМЕТ» гласит, что терапия леветирацетом\*\* не превосходит лечение карбамазепином\*\* и ламотриджином в стандартных дозах у пациентов с впервые диагностированной эпилепсией [195].

В проведенном исследовании стандартных и новых ПЭП (Standart And New Antiepileptic Drugs, SANAD) с участием пациентов с фокальной эпилепсией (n=1721) сравнивалась эффективность карбамазепина\*\*, габапентина, ламотриджина, окскарбазепина\*\*, топирамата\*\* (проспективное, в параллельных группах, открытое, рандомизированное исследование в условиях реальной клинической практике в течение 12 мес., с точки зрения времени до констатации отсутствия эффекта терапии) [196]. Ламотриджин по клинической эффективности значительно превосходил карбамазепин\*\* и окскарбазепин\*\*, которые в свою очередь значительно превосходили габапентин и топирамат\*\*. Эти различия в эффективности сохранялись в течение 6 лет. С точки зрения переносимости ламотриджин и габапентин значительно превосходили окскарбазепин\*\*, который значительно превосходил карбамазепин\*\* и топирамат\*\*.

Интересным является научный подход оценки эффективности ПЭП при различных типах приступов. В 2013 г экспертная группа МПЭЛ выпустила обзор эффективности начальной монотерапии у пациентов с недавно диагностированными или нелеченными различными эпилептическими приступами и двумя эпилептическими синдромами [197]. Результаты были основаны на 64 РКИ и 11 мета-анализах завершенных за последние 72 года. Авторы пришли к следующим выводам по уровням доказательности для взрослой когорты пациентов: взрослые с фокальными приступами — эффективность установлена: карбамазепин\*\*, леветирацетам\*\*, фенитоин\*\*, зонисамид; вероятно эффективен: вальпроевая кислота\*\*; возможно эффективен: габапентин, ламотриджин, окскарбазепин\*\*, фенобарбитал\*\*, топирамат\*\*; потенциально эффективен: клоназепам\*\*, примидон\*\*; пожилые люди с фокальными приступами — эффективность установлена: габапентин, ламотриджин; вероятно эффективен: нет ПЭП; возможно эффективен: карбамазепин\*\*; потенциально эффективен: топирамат\*\*, вальпроевая кислота\*\*.

Показана лучшая переносимость (меньшая частота побочных эффектов) у леветирацетама\*\*, ламотриджина, габапентина в сравнении с карбамазепином\*\* у пожилых пациентов [188,189]. Пожилым пациентам с учетом снижения функции почек, накоплении коморбидных заболеваний, сопутствующей терапии рекомендуется начинать терапию с более низких доз ПЭП, выбирать более низкий темп титрации. Необходимо

также учитывать возможное фармакокинетическое взаимодействие противосудорожных препаратов с другими препаратами получаемыми пациентом.

**Ламотриджин и леветирацетам\*\* являются более предпочтительными по сравнению с карбамазепином у пожилых пациентов с фокальными формами эпилепсии по причине их лучшей переносимости и небольшой вероятности фармакокинетического взаимодействия с другими препаратами [188].**

Габапентин по эффективности сравним с карбамазепином\*\* и лучше переносится у пациентов старше 60 лет с впервые диагностированной фокальной эпилепсией. Применение габапентина приводит к урежению частоты приступов у пациентов старше 60 лет [189].

Авторы системного обзора, оценивавших эффективность клоназепама\*\*, пришли к выводу об отсутствии доказательств для рекомендации данного ПЭП взрослым пациентам с фокальными формами эпилепсии в виде монотерапии [198].

Выбрав препарат, врач должен назначить индивидуальную эффективную дозу. Для каждого препарата имеются рекомендуемые средне терапевтические суточные дозы (доза когда у большинства больных наступает терапевтический эффект без побочных реакций), выражаемые в мг/кг веса тела. Титрование заключается в назначении 1/3 средней суточной дозы с увеличением ее на 1/3 один раз в 5-7 дней в зависимости от фармакокинетики препарата. Прием начинают как правило с вечерней дозы. Затем увеличивая дозу добавляют ПЭП утром и днем. При наличии ретардных форм, предпочтение отдается им. Новые препараты принимают 2 раза в день (утро-вечер). Таким образом, доза ПЭП постепенно повышается до достижения ремиссии приступов или появлении побочных эффектов.

Только после достижения максимально переносимой дозы и отсутствия у пациентов ремиссии приступов можно говорить о неэффективности ПЭП и планировать замену на второй препарат в виде монотерапии. Как таковой быстрой замены (исключая индивидуальную непереносимость) не существует. Необходимо к первому препарату добавить второй и начать увеличивать его дозу. Если достигнута ремиссия приступов, то через некоторое время необходимо начать снижать первый препарат (постепенно). Если несмотря на использование максимально переносимых и обычно эффективных дозировок у пациента сохраняются приступы на первоначальном лечении, следует применить препарат с иным механизмом действия. Хотя интуитивно такой подход кажется рациональным и является обоснованным, в клинической практике не редкость, когда, при неэффективности препарата, его замена на лекарство с тем же предполагаемым механизмом действия оказывается эффективным. Это объясняется тем, что большинство

противоэпилептических препаратов имеют несколько механизмов действия и каждый имеет свои характеристики подавления судорожной активности. Знание механизмов действия лекарств приобретает наибольшее значение при выборе препаратов для комбинированной терапии. В настоящее время у экспертов нет однозначного ответа на вопрос «комбинировать или заменять» после первой неэффективной монотерапии. В целом принято считать, что замена ПЭП более целесообразна при плохой переносимости и малой эффективности первого препарата, в то время как политерапия возможна в случае хорошей переносимости и при его субоптимальной эффективности.

Известные механизмы действия, начальные и среднетерапевтические дозы ПЭП, схемы титрации в сокращенном виде указаны в приложении №1.

### **3.1.1.1.2. Лечение впервые диагностированной генерализованной эпилепсии (генерализованных приступов).**

В России при генерализованной эпилепсии в режиме монотерапии разрешены к применению: бензобарбитал\*\*, вальпроевая кислота\*\*, карбамазепин\*\*, клоназепам\*\*, ламотриджин, окскарбазепин\*\*, примидон, топирамат\*\*, фенитоин\*\*, фенобарбитал\*\*.

Наиболее часто данная группа заболеваний дебютирует в детском и подростковом возрасте. «Тезис – рекомендации» по лечению данных форм будут даны в отдельном разделе. Иногда, возможно, что пациенты и их родственники не обращают внимание на «маленькие» приступы: миоклонические, абсансы, считая это нормальным состоянием и обращаются уже к врачу во взрослом состоянии с данными приступами или после впервые возникшего первично-генерализованного тонико-клонического приступа.

- **Рекомендуется** начинать лечение у взрослых пациентов с генерализованными формами эпилепсии (с генерализованными тонико-клоническими приступами) с вальпроевой кислоты\*\*, карбамазепина\*\*, ламотриджина, окскарбазепина\*\*, топирамата\*\*, фенитоина\*\*, фенобарбитала\*\* в виде монотерапии с целью прекращения приступов [184]

**Уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств – 1.**

#### **Комментарии:**

Длительное время в медицинском сообществе ПЭП выбора при генерализованных формах эпилепсии (генерализованных приступах) считались препараты вальпроевой кислоты\*\*. Высококачественные данные обзора [184] рандомизированных контролируемых исследований монотерапии у взрослых с генерализованным началом тонико-клонических припадков (с другими генерализованными типами припадков или без них) подтверждают использование вальпроевой кислоты\*\* в качестве первой линии



лечения, но при этом демонстрируют, что ламотриджин и леветирацетам\*\* (согласно инструкции является средством дополнительной терапии при генерализованных приступах) могут быть подходящей альтернативой вальпроевой кислоте\*\*. Это особенно важно для женщин с детородным потенциалом, для которых вальпроевая кислота\*\* может не быть подходящим вариантом лечения из-за тератогенности.

**Ламотриджин имеет сравнимую клиническую эффективность с карбамазепином\*\* в отношении первично генерализованных тонико-клонических приступов [194].**

В РКИ вальпроевая кислота\*\* лучше переносилась, чем топирамат\*\* и была более эффективной, чем ламотриджин. Авторами сделан вывод, что вальпроевая кислота\*\* должна оставаться препаратом первого выбора для многих пациентов с генерализованными эпилепсиями. Однако из-за потенциальных побочных эффектов вальпроевой кислоты\*\* во время беременности следует отказаться от него у девочек и женщин детородного возраста [196]. В системном обзоре исследующим монотерапию топираматом\*\* у пациентов с ювенильной миоклонической эпилепсией не было никаких существенных различий между топираматом\*\* и вальпроевой кислотой\*\* у участников, ответивших на 50% или более снижением миоклонических или первично-генерализованных тонико-клонических приступов [199].

Мнение о том, что вальпроат\*\* превосходит карбамазепин\*\* при генерализованных тонико-клонических припадках в структуре генерализованной эпилепсии, не подтверждается этими данными [191].

Согласно системному обзору МПЭЛ (64 РКИ и 11 мета-анализов) имеется следующая доказательная эффективность начальной монотерапии у пациентов с генерализованными приступами: у взрослых с генерализованным началом тонико-клонических приступов – доказанная эффективность: нет ПЭП; вероятная эффективность: нет ПЭП; возможная эффективность: карбамазепин\*\*, ламотриджин, окскарбазепин\*\*, фенобарбитал\*\*, фенитоин\*\*, топирамат\*\*, вальпроевая кислота\*\*; потенциальная эффективность: габапентин, леветирацетам\*\*; ювенильной миоклонической эпилепсией: доказанная эффективность – нет ПЭП, вероятная эффективность – нет ПЭП, возможная эффективность – нет ПЭП, потенциальная эффективность – топирамат\*\*, вальпроевая кислота\*\* [197]. В этом же обзоре указано, что согласно нерандомизированным клиническим исследованиям – карбамазепин\*\*, габапентин, окскарбазепин\*\*, фенитоин\*\* могут вызывать и усугублять абсансные и миоклонические приступы, а в некоторых случаях генерализованные тонико-клонические приступы. Было получено сообщение о том, что ламотриджин может усиливать судороги при ЮМЭ.

Клинических исследований оценивающих эффективность/переносимость клоназепама при генерализованных эпилепсиях у взрослых пациентов в виде монотерапии нет.

### **3.1.1.2. Лечение фармакорезистентной эпилепсии**

Фармакорезистентная эпилепсия (ФРЭ) – форма заболевания при которой приступы продолжают несмотря на адекватное противосудорожное лечение двумя ПЭП в виде монотерапии или в комбинации. Доля больных с ФРЭ варьирует от 20 до 30%. Перед коррекцией терапии необходимо убедиться в отсутствии псевдорезистентности, которая чаще всего связана с: неправильным диагнозом, неправильно выбранным ПЭП или его дозой, плохой комплаентностью. Пациенты с установленной ФР должны быть направлены в эпилептологический центр для хирургической оценки.

Только при недостаточной эффективности правильно подобранной монотерапии возможна политерапия. Как правило, политерапия целесообразна после не менее чем двух последовательных попыток применения препаратов в режиме монотерапии.

В соответствии с общепринятым мнением, при проведении политерапии следует комбинировать ПЭП с различными механизмами действия, что бы повысить эффективность и избежать увеличения риска возникновения определенных нежелательных явлений. Механизмы действия ПЭП могут быть более сложными чем это представляется на сегодняшний день, позволяя лекарственным препаратам подобных классов усиливать действия друг друга. В связи с большим выбором препаратов при переходе на политерапию необходимо учитывать фармакокинетические и фармакодинамические особенности назначаемых ПЭП.

#### **3.1.1.2.1. Лечение фармакорезистентной фокальной эпилепсии (с фокальными приступами с/без нарушения сознания, билатеральными тонико-клоническими с фокальным дебютом).**

- **Рекомендуется** назначать в качестве дополнительного средства у взрослых пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией (фокальными эпилептическими приступами с/без нарушения сознания, с билатеральными тонико-клоническими с фокальным дебютом) бриварацетам\*\*, вальпроевую кислоту\*\*, габапентин, зонисамид, лакозамид\*\*, ламотриджин, левитирацетам\*\*, окскарбазепин\*\*, прегабалин\*\*, топирамат\*\* с целью прекращения приступов [200,201].

**Уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств – 1.**

- **Рекомендуется** назначать в качестве дополнительного средства у взрослых пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией (фокальными эпилептическими

приступами с/без нарушения сознания, с билатеральными тонико-клоническими с фокальным дебютом) перампанел\*\*, эскарбазепин с целью прекращения приступов [202,203].

**Уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств – 2.**

#### **Комментарии:**

По результатам большого системного обзор с мета-анализом [200] для выявления и сравнения профиля эффективности/переносимости 11 ПЭП показано, что все лекарства были эффективнее чем плацебо в качестве дополнительного ПЭП на базовую терапию с редукцией приступов более 50%. Мета-анализ показал, что леветирацетам\*\*, вальпроевая кислота\*\*, габапентин имеет лучшее сочетание по краткосрочной эффективности и переносимости. Окскарбазепин\*\* хотя и был столь же эффективен, переносился хуже, чем эти три ПЭП. Остальные ПЭП - топирамат\*\*, зонисамид, прегабалин\*\*, ламотриджин, лакосамид\*\* демонстрировали меньшую кратковременную эффективность и переносимость.

Карбамазепин\*\*, фенитоин\*\*, фенобарбитал\*\* многие десятилетия использовались в качестве основных ПЭП у больных с фокальной эпилепсией в виде монотерапии. Не смотря на то, что отсутствуют рандомизированные клинические исследование отражающие их эффективность в качестве дополнительной терапии при фокальных фармакорезистентных формах эпилепсии (фокальными эпилептическими приступами с/без нарушения сознания, с билатеральными тонико-клоническими с фокальным дебютом) по мнению авторов их назначение является обоснованным.

Рандомизированных клинических исследований отражающих клиническую эффективность и переносимость клоназепама в качестве дополнительного ПЭП у взрослых пациентов с фокальными формами эпилепсии нет [204].

Применение трех противоэпилептических препаратов может быть осуществлено лишь в единичных случаях при резистентных формах эпилепсии и должно быть строго аргументировано.

#### **3.1.1.2.2. Лечение фармакорезистентной генерализованной эпилепсии (генерализованных приступов).**

- **Рекомендуется** назначать в качестве дополнительного средства у взрослых пациентов с фармакорезистентной генерализованной эпилепсией вальпроевую кислоту\*\* ламотриджин, леветирацетам\*\*, перампанел\*\*, топирамат\*\* с целью прекращения приступов [205].

**Уровень убедительности рекомендаций А , уровень достоверности доказательств – 1 .**

**Комментарии:**

При появлении фармакорезистентности у пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией возникают определённые проблемы с выбором ПЭП. Существует очень мало ПЭП, лицензированных для лечения данных форм. Вальпроевая кислота\*\*, показавшая высокую эффективность при всех генерализованных приступах, остается препаратом первой очереди для лиц мужского пола.

В основе тезиса-рекомендации лежит первый системный обзор и мета-анализ РКИ [205], в которых сравнивались ПЭП с плацебо и друг с другом при фармакорезистентной генерализованной эпилепсии. Оценивали: снижение приступов на 50% и более, достижение ремиссии приступов и побочные эффекты используемых ПЭП. Этот мета-анализ иллюстрирует, что все проанализированные ПЭП доказывают свою эффективность при фармакорезистентной генерализованной эпилепсии. Перампанел не продемонстрировал свою эффективность при абсансах и миоклонических приступах. Может использоваться при первично генерализованных тонико-клонических приступах у пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией.

**3.1.1.3. Лечение при неуточненной форме эпилепсии (недифференцированных приступах)**

При невозможности врача определить фокальная или генерализованная форма эпилепсии у пациента устанавливается диагноз - неуточненная эпилепсия. В этом случае рекомендовано назначение ПЭП с широким спектром действия.

- **Рекомендуется** назначать у взрослых пациентов с неуточненной формой эпилепсии (недифференцированных приступах) вальпроевую кислоту\*\*, ламотриджин\*\*, леветирецетам\*\*, топирамат\*\* с целью прекращения приступов [196,206].

**Уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств – 2.**

**Комментарии:** вальпроевая кислота\*\* предлагается в качестве первой линии лечения пациента чьи приступы трудно классифицировать как фокальные или генерализованные в начале лечения с учетом предполагаемого широкого спектра действия вальпроевой кислоты\*\*. Вальпроевая кислота\*\* лучше переносится, чем топирамат\*\* и более эффективна, чем ламотриджин. Вальпроевая кислота\*\* должна оставаться препаратом первого выбора для многих пациентов с неуточненной эпилепсией. Однако, из-за потенциальных побочных эффектов, высоких тератогенных рисков от назначения

вальпроевой кислоты\*\* во время беременности следует отказаться, также это касается девочек и женщин детородного возраста [196].

В рандомизированном клиническом исследовании SANAD II при сравнении вальпроевой кислоты\*\* и леветирацетама\*\* у больных с впервые диагностированной генерализованной и неклассифицированной эпилепсией было показано, что леветирацетам\*\* уступает по клинической эффективности вальпроевой кислоте\*\* [206].

### **3.1.2. Медикаментозное лечение эпилепсии у детей**

- **Рекомендуется** применение фенобарбитала в качестве монотерапии и в качестве дополнительного препарата ребенку с эпилепсией с периода новорожденности и старше с целью лечения эпилепсии [207]

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

*Комментарии.* Фенобарбитал является препаратом первой очереди выбора в лечении неонатальных судорог и неонатальных эпилепсий. Его применение у новорожденных в РФ существенно затруднено в связи с отсутствием регистрации формы для внутривенного введения, которая необходима для достижения дозы насыщения. Может применяться и в более старшем возрасте (при всех типах приступов, кроме абсансов), но только при отсутствии эффекта от других противосудорожных препаратов. Последнее ограничение связано с тем, что препарат может вызывать необратимое ухудшение когнитивных функций у детей, длительно его принимающих [208]. В случае применения препарата в неонатальном периоде и в первые месяцы жизни (при необходимости продолжения лечения эпилепсии) в дальнейшем рекомендуется перевод ребенка на другие противосудорожные препараты, не вызывающие серьезных когнитивных побочных эффектов.

В комбинация с остальными препаратами необходимо учитывать возможность серьезного снижения их концентрации за счет активации фенобарбиталом ферментов печени.

- **Рекомендуется** применение фенитоина\* ребенку с эпилепсией с началом в периоде новорожденности и старше с целью лечения эпилепсии [207]

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

*Комментарии.* Наряду с фенобарбиталом фенитоин является препаратом первой очереди выбора в лечении неонатальных судорог и эпилепсий с неонатальным началом. Применение фенитоина у новорожденных в РФ существенно затруднено в связи с

отсутствием регистрации формы для внутривенного введения, которая необходима для достижения дозы насыщения.

В Российской Федерации у детей вне неонатального возраста препарат применяется редко, что, возможно, связано с его потенциальным неблагоприятным влиянием на когнитивные функции [208]. Тем не менее, в других странах (например, США) он применяется довольно широко.

Другие противосудорожные препараты при отсутствии эффекта от выше указанных фенобарбитала и фенитоина также используются в лечении эпилепсии у новорожденных, но они назначаются вне возрастных показаний («out of label»), и, соответственно требуется решение врачебной комиссии для их назначения.

- **Рекомендуется** применение клоназепама\* как дополнительного препарата ребенку с типичными и атипичными абсансами, атоническими и миоклоническими приступами, инфантильными спазмами, фокальными приступами, первично- и вторично-генерализованными типами приступов с периода новорожденности и старше с целью лечения эпилепсии [209].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

*Комментарии:* В силу проблем с переносимостью препарат применяется не в монотерапии эпилепсии, а в основном у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией в качестве дополнительного [198]. При продолжительном применении клоназепама в педиатрической практике следует оценивать риск и пользу из-за возможности побочного неблагоприятного действия на физическое и психическое развитие ребенка, в т.ч. отсроченного (может не проявляться в течение нескольких лет).

- **Рекомендуется** применение окскарбазепина\* в качестве первой монотерапии, а также в качестве дополнительного препарата пациенту с фокальными эпилептическими приступами в возрасте 1 месяца и старше с целью лечения эпилепсии [210]

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

*Комментарии.* У ребенка дошкольного возраста целесообразно применении специальной лекарственной формы – суспензии, не только из-за удобства применения, но и из-за возможности подбора более точной дозировки препарата.

- **Рекомендуется** применение карбамазепина\* в качестве первой монотерапии, а также в качестве дополнительного препарата пациенту с фокальными приступами с вторичной генерализацией или без нее, а также с генерализованными тонико-клоническими приступами с возраста 4-х месяцев и старше с целью лечения эпилепсии [184].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).**

*Комментарии.* У ребенка дошкольного возраста, не умеющего глотать таблетки, целесообразно применении специальной лекарственной формы – сиропа, не только из-за удобства применения, но и из-за возможности подбора более точной дозировки препарата. В более старшем возрасте целесообразен прием лекарственных форм с пролонгированным высвобождением активного вещества, позволяющим осуществлять прием 2 раза в день. В комбинированной терапии следует избегать комбинации с ламотриджином (из-за противосудорожного антагонизма и увеличения числа нейротоксических эффектов). В комбинация с остальными препаратами необходимо учитывать возможность серьезного снижения их концентрации за счет активации ферментов печени карбамазепином.

Изолированные генерализованные тонико-клонические приступы у детей встречаются редко, если встречаются, то в комбинациями с другими типами генерализованных приступов (типичными и атипичными абсансами, миоклониями). Известно, что карбамазепин может агgravировать течение абсансов, поэтому у детей в лечении генерализованных тонико-клонических приступов карбамазепин лучше не использовать.

- **Рекомендуется** применение вальпроевой кислоты\* у детей с фокальными, генерализованными и неклассифицированными типами эпилептических приступов в качестве монотерапии и дополнительной терапии в возрасте с 6 месяцев и старше с целью лечения эпилепсии [211]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

*Комментарии.* У детей, которые не могут глотать таблетки целесообразно применение специальных лекарственных форм вальпроеой кислоты (капель, сиропа, микрогранул). У пациентов любого возраста целесообразен прием вальпроевой кислоты в виде лекарственных форм пролонгированного действия, что улучшает переносимость и дает дополнительный противосудорожный эффект. Следует с осторожностью назначать препарат в группе детей, особенно раннего детского возраста, если у них подозревается наличие митохондриального заболевания. До наступления половой зрелости необходимо постоянно рассматривать возможность переключения пациенток с вальпроевой кислоты на альтернативные методы лечения (подробнее о назначении препарата у лиц женского пола – см. инструкцию к препарату).

- **Рекомендуется** применение леветирацетама\* у детей с фокальными эпилептическими приступами (с вторичной генерализацией или без нее) с возраста 1 месяца (раствор) и с возраста 4-х лет (таблетки) и старше в качестве дополнительного препарата с целью лечения эпилепсии[212].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

- **Рекомендуется** применение леветирацетама\* у подростков 12 лет и старше с миоклоническими приступами в структуре юношеской миоклонической эпилепсии и с первично-генерализованными (тонико-клоническими) приступами в структуре идиопатической генерализованной эпилепсии в качестве дополнительного препарата с целью лечения эпилепсии [213].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

- **Рекомендуется** применение руфинамида у детей старше 1 года с генерализованными эпилептическими приступами, ассоциированными с синдромом Леннокса Гасто в качестве дополнительного препарата [214]

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

- **Рекомендуется** применение топирамата\* у детей с фокальными или первичными генерализованными тонико-клоническими приступами с 2-х лет и старше в качестве первой монотерапии [215] и дополнительного препарата в комбинированной терапии [216], а также для дополнительного лечения приступов, ассоциированных с синдромом Леннокса-Гасто [216]. с целью лечения эпилепсии

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

*Комментарии.* Несмотря на хорошую эффективность препарата при его назначении детям необходимо наблюдать за возможным негативным влиянием на внимание, память и речевые функции, особенно в комбинированной терапии и на высоких дозах [208]

- **Рекомендуется** применение ламотриджина в качестве монотерапии абсансов [217] и в дополнительной терапии фокальных и генерализованных [218,219] эпилептических приступов (включая тонико-клонические приступы и приступы при синдроме Лен-



нокса-Гасто [220]) детям с эпилепсией старше 3-х лет, а также в качестве монотерапии фокальных и генерализованных приступов (включая тонико-клонические приступы и приступы при синдроме Леннокса-Гасто) у подростков 12 лет и старше [221] с целью лечения.

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

*Комментарии.* Существует примерно 10% риск развития серьезной сыпи при применении ламотриджина, он отчасти зависит от темпа титрации препарата, поэтому необходимо соблюдать темп титрации, указанный в инструкции к препарату. Существует проблема со стартовой дозой препарата у маленьких детей. Есть специальные таблетки жевательные диспергируемые по 5 мг (но вес ребенка должен быть более 17 кг, тогда начальная доза 0,3 мг на кг веса будет соответствовать инструкции).

- **Рекомендуется** применение зонисамида в качестве дополнительного препарата детям с фокальными эпилептическими приступами (с вторичной генерализацией или без нее) с 6 лет и старше с целью лечения эпилепсии [222]

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

- **Рекомендуется** применение этосуксимида\* в качестве монотерапии детям с типичными абсансами [223], миоклонически-атоническими приступами [224], миоклоническими приступами [225]. 6 лет и старше, а также в качестве дополнительного препарата в комбинированной терапии тех же эпилептических приступов с целью лечения эпилепсии.

**Уровень убедительности рекомендаций для абсансов А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Уровень убедительности рекомендаций для миоклонически-атонических приступов С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Уровень убедительности рекомендаций для миоклонических приступов С (уровень достоверности доказательств – 4)**

*Комментарии.* В качестве препарата для лечения типичных абсансов при детской абсансной эпилепсии продемонстрировал свое превосходство над вальпроевой кислотой и ламотриджином [223]. Препарат довольно широко используется как дополнительный в лечении фокальных эпилепсий с выраженной билатеральной синхронизацией на ЭЭГ, в том

числе при продолженной спайк-волновой активности во сне. Тем не менее, назначение его вне показаний требует решения врачебной комиссии.

- **Рекомендуется** применение перампанела\* в качестве дополнительной терапии ребенку с фокальными эпилептическими приступами с вторичной генерализацией или без нее с 4-х лет и старше [226], а также ребенку с первично-генерализованными тонико-клоническими приступами с 7 лет и старше с идиопатической генерализованной эпилепсией с целью лечения эпилепсии [227]

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

*Комментарии.* Эффективность и безопасность снижения возрастных показаний к применению перампанела до 4-х лет были доказаны для его формы в виде суспензии [228], которая на момент создания клинических рекомендаций не зарегистрирована в РФ. Для соблюдения адекватной стартовой дозы препарата для зарегистрированных таблеток есть ограничение по весу - они могут применяться только у пациентов с весом не менее 30 кг.

- **Рекомендуется** применение лакосамида\* в качестве дополнительной терапии подростку с фокальными эпилептическими приступами с вторичной генерализацией или без нее с возраста 16 лет и старше с целью лечения эпилепсии [229]

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

- **Рекомендуется** применение габапентина\* в качестве монотерапии ребенку с фокальными эпилептическими приступами с вторичной генерализацией или без нее с 12 лет и старше [230] и в качестве дополнительной терапии с теми же типами приступов с 3-х лет и старше [231]

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

- **Рекомендуется** применение бриварацетама\* в качестве дополнительного препарата у подростков с фокальными эпилептическими приступами с вторичной генерализацией или без нее с возраста 16 лет и старше с целью лечения эпилепсии [232]

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

- **Рекомендуется** применение клобазама в составе комбинированной терапии ребенку с эпилептическими приступами любого типа [233] с возраста 3-х лет и старше, в том числе приступов при синдроме Леннокса-Гасто с целью лечения эпилепсии [234].

**Уровень убедительности рекомендаций для всех типов эпилептических приступов С (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Уровень убедительности рекомендаций для приступов при синдроме Леннокса-Гасто А (уровень достоверности доказательств – 1 )**

*Комментарии.* Несмотря на широкий спектр эффективности препарат относится к препаратам третьей очереди выбора в лечении эпилепсии (преимущественно фармакорезистентной). Лучше переносится, чем клоназепам (меньше седативный эффект), к нему реже, чем к клоназепаму, развивается привыкание с истощением эффекта. Отмена препарата, также как клоназепаму, должна быть медленной, чтобы избежать синдрома отмены.

- **Рекомендуется** применение сибазона в виде ректального раствора детям с пролонгированными (более 2-3 минут) и серийными эпилептическими приступами [235] для профилактики эпилептического статуса, а также как средство купирования эпилептического статуса [236]

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1 )**

*Комментарии.* Препарат также успешно применяется для профилактики рецидивов фебрильных судорог [237]

- **Рекомендуется** применение мидазолама защечного детям с пролонгированными (более 2-3 минут) и серийными эпилептическими приступами [235] для профилактики эпилептического статуса, а также как средство купирования эпилептического статуса [236]

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1 )**

*Комментарии.* Препарат также успешно применяется для профилактики рецидивов фебрильных судорог [238]

- **Рекомендуется** применение эверолимуса\* пациентам с фармакорезистентной эпилепсией, ассоциированной с туберозным склерозом, с возрастf 2-х лет и старше с целью лечения эпилепсии [239]

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

*Комментарии.* Применение эверолимуса, также как других цитостатических препаратов, требует опыта и тщательного наблюдения за возможными побочными эффектами терапии, включая необходимость профилактики и лечения часто развивающегося стоматита.

- **Рекомендуется** применение гормональной терапии (кортикостероидов) детям с эпилептическими спазмами в структуре синдрома Веста или вне его в качестве терапии первой линии для лечения эпилепсии [221]

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

*Комментарии.* В лечении эпилептических спазмов применяются разные кортикостероиды, но только у двух препаратов в инструкции к применению есть показание эпилепсии; это - натуральный адренокортикотропный гормон (АКТГ) и его синтетический аналог – тетракозактид. Оба препарата на момент написания клинических рекомендаций не зарегистрированы в РФ. Для назначения других кортикостероидов (преднизолона, метилпреднизолона, дексаметазона, гидрокортизона) требуется решение врачебной комиссии. Выбор конкретного препарата, его дозы, способ введения (внутривенный или пероральный), продолжительность терапии существенно варьируют в различных клиниках.

Препаратом второй очереди выбора является вигабатрин, также не зарегистрированный в РФ. Препаратом третьей очереди выбора – клобазам. Также могут применяться и другие препараты – топирамат, депакин и др. но эффективность их несопоставима с эффективностью гормональной терапии.

Любой вариант гормональной терапии, если она продолжается длительно (месяц и более) требует не только контроля за возможными побочными эффектами во время лечения (прибавка веса, возбуждение и др), но и мониторингования возможных отдаленных побочных результатов (на рост ребенка),

Учитывая частые рецидивы инфантильных спазмов, пациентам требуются повторные курсы гормональной терапии (при отсутствии противопоказаний)

- **Рекомендуется** применение преднизолона детям с инфантильными спазмами в структуре синдрома Веста или вне его (при других эпилептических энцефалопатиях) в качестве терапии первой линии для лечения эпилепсии [240]

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1 )**

- **Рекомендуется** применение метилпреднизолона\* детям с инфантильными спазмами в структуре синдрома Веста или вне его (при других эпилептических энцефалопатиях) в качестве терапии первой линии для лечения эпилепсии [241]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3 )**

*Комментарии.* Считается, что метилпреднизолон лучше переносится, чем преднизолон.

- **Рекомендуется** применение дексаметазона\* детям с инфантильными спазмами в структуре синдрома Веста или вне его (при других эпилептических энцефалопатиях) для лечения эпилепсии [242]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3 )**

- **Рекомендуется** применение гидрокортизона детям с инфантильными спазмами в структуре синдрома Веста или вне его (при других эпилептических энцефалопатиях) для лечения эпилепсии [243]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3 )**

*Комментарии.* Гидрокортизон реже других кортикостероидов вызывает развитие в дальнейшем надпочечниковой недостаточности.

- **Рекомендуется** применение кортикостероидов детям с любой формой фармакорезистентной эпилепсии при отсутствии эффекта от обычно применяемых противосудорожных средств с целью альтернативного лечения эпилепсии [244]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3 )**

*Комментарии.* Как правило, эффективность такого вмешательства не превышает 30%, но тем не менее, оно патогенетически обосновано, так как любая длительно и тяжело текущая эпилепсия способна запустить процесс аутоиммунных изменений в головном мозге [245].

- **Рекомендуется** применение кортикостероидов детям с эпилептической энцефалопатией с продолженной спайк-волновой активностью во сне (синоним Электрический

эпилептический статус сна), а также детям с синдромом Ландау- Клеффнера с целью купирования массивной активности на ЭЭГ, прекращения приступов и остановки регресса психоречевого развития [246]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3 )**

*Комментарии.* Гормональная терапия является наиболее эффективным средством борьбы с продолженной спайк-волновой активностью на ЭЭГ, она способна остановить эпилептические приступы, улучшить когнитивные функции, уменьшить поведенческие, речевые и двигательные расстройства, свойственные этим эпилептическим энцефалопатиям. Тем не менее, довольно часто формируется резидуальный неврологический дефицит, в том числе речевой и когнитивный. Если ситуация продолженной спайк-волновой активности существует длительно (более 1,5 лет), то такой дефицит даже при адекватной терапии неизбежен. Гормональная терапия должна продолжаться не менее 6 мес (при отсутствии противопоказаний), поэтому чрезвычайно важен контроль за побочными эффектами. Энцефалопатия с продолженной спайк-волновой активностью во сне носит волнообразный характер, поэтому у некоторых пациентов необходимы повторные курсы кортикостероидов.

- **Рекомендуется** применение клобазама детям с эпилептической энцефалопатией с продолженной спайк-волновой активностью во сне (синоним Электрический эпилептический статус сна), а также детям с синдромом Ландау- Клеффнера с целью купирования массивной активности на ЭЭГ, прекращения приступов и остановки регресса психоречевого развития [246]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)**

*Комментарии.* По эффективности клобазам несколько уступает кортикостероидам, но зато не имеет свойственных им побочных эффектов.

- **Рекомендуется** применение преднизолона или метилпреднизолона детям с аутоиммунными эпилепсиями и эпилепсиями, при которых аутоиммунный компонент играет важную роль в патогенезе болезни (синдромами - FIRES синонимы DESK и NORSE, ННЕ, Расмуссена) с целью лечения эпилепсии [247].

*Комментарии.* Как правило, используется высокодозная пульсовая терапия 30 мг на кг веса в сутки в течение 3-5 дней с последующим переходом на пероральный прием препарата (поддерживающая доза 1-2 мг на кг веса в сутки с постепенным ее снижением). Гормональная терапия носит длительный характер.

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

- **Рекомендуется** применение высоких доз иммуноглобулинов детям с аутоиммунными эпилепсиями и эпилепсиями, при которых аутоиммунный компонент играет важную роль в патогенезе болезни (синдромами - FIRES синонимы DESK и NORSE, HNE, Расмуссена) с целью лечения эпилепсии [247].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

*Комментарии.* Доза иммуноглобулина, как правило, составляет 0,4 г на кг веса в сутки и вводится в течение 3-5 дней

- **Рекомендуется** применение плазмафереза детям с аутоиммунными эпилепсиями и эпилепсиями, при которых аутоиммунный компонент играет важную роль в патогенезе болезни (синдромами - FIRES синонимы DESK и NORSE, HNE, Расмуссена) с целью лечения эпилепсии [247].

- **Рекомендуется** применение ритуксимаба детям с аутоиммунными эпилепсиями и эпилепсиями, при которых аутоиммунный компонент играет важную роль в патогенезе болезни (синдромами - FIRES синонимы DESK и NORSE, HNE, Расмуссена) при отсутствии эффекта от гормонов и иммуноглобулина с целью лечения эпилепсии [248]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- **Рекомендуется** применение кетогенной диеты детям с аутоиммунными эпилепсиями и эпилепсиями, при которых аутоиммунный компонент играет важную роль в патогенезе болезни (синдромами - FIRES синонимы DESK и NORSE, HNE, Расмуссена) при отсутствии эффекта от гормонов и иммуноглобулина с целью лечения эпилепсии [249]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- **Рекомендуется** применение высоких доз иммуноглобулина детям с любой фармакорезистентной формой эпилепсии при неэффективности обычно применяемых противосудорожных препаратов с целью альтернативного лечения эпилепсии [250]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

*Комментарии.* Доза, как правило, составляет 0,2-0,4 г на кг веса в сутки, число введений и их кратность варьируют в разных клиниках и определяются эмпирически.

Наиболее часто используется трехкратное введение через день. Ограничением к применению является высокая стоимость терапии. Несомненным достоинством метода является хорошая переносимость по сравнению с гормональной терапией.

- **Рекомендуется** применение кетогенной диеты детям с любой формой фармакорезистентной эпилепсии при неэффективности обычно применяемых противосудорожных препаратов с целью альтернативного лечения эпилепсии [251].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

*Комментарии.* Кетогенная терапия не должна быть терапией «отчаяния», особенно при эпилептических энцефалопатиях, и по возможности, должна быть осуществлена как можно раньше.

- **Рекомендуется** рассмотрение совместно с нейрохирургами вопроса о целесообразности имплантации стимулятора блуждающего нерва детям с любой фармакорезистентной формой эпилепсии при неэффективности обычно применяемых противосудорожных препаратов с целью альтернативного лечения эпилепсии [252].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

- **Рекомендуется** определение возможности нейрохирургического вмешательства (радикального или паллиативного) детям с любой фармакорезистентной формой эпилепсии при неэффективности обычно применяемых противосудорожных препаратов с целью альтернативного лечения эпилепсии [253].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

*Комментарии.* Решить вопрос о том, является ли пациент кандидатом для радикального нейрохирургического вмешательства, у ребенка нужно как можно раньше - как только определяется, что эпилепсия не чувствительна к противосудорожным препаратам, Такая «спешка» объясняется тем, что частые приступы могут необратимо влиять на когнитивные функции ребенка, а также тем фактом, что радикальное хирургическое вмешательство может полностью вылечить пациента и избавить его от необходимости длительного приема противосудорожной терапии. Страх перед нейрохирургическим вмешательством в данном случае не обоснован, так как в каждом индивидуальном случае при совместном консилиуме с нейрохирургами будут определены конкретные риски вмешательства и его целесообразность.



### **2.1.1. Особенности медикаментозной терапии у женщин во время беременности и грудного вскармливания (раздел дорабатывается).**

Ведение и лечение женщин с эпилепсией во время беременности представляет серьезную междисциплинарную проблему. Это обусловлено с одной стороны, риском для матери и ребенка в связи с неконтролируемыми эпилептическими приступами, а с другой – потенциально неблагоприятным влиянием ПЭП на развитие плода: повышенным риском врожденных мальформаций и нарушением когнитивного развития. В связи с этим особую важность приобретают вопросы планирования беременности у женщин с эпилепсией.

**Контроль приступов во время беременности – стратегически важная задача.** У 2/3 женщин с эпилепсией частота приступов во время беременности не меняется. Однако, пациентка, имеющая судорожный приступ за 1 месяц до наступления беременности, имеет 15-кратный риск повторения приступов в течение беременности [254]. Без приступов беременность протекает у 80% пациенток, которые на протяжении одного года до наступления беременности находились в ремиссии [255]. Период родов сопровождается приступами в 1–2% случаев беременностей при эпилепсии [256]. Наиболее опасны во время беременности тонико-клонические приступы, как с фокальным началом, так и с генерализованным началом. Они представляют непосредственную угрозу для здоровья и жизни матери и будущего ребенка. Судорожные приступы ассоциированы с гипоксией/ацидозом, асфиксией, риском антенатальной гибели плода, возможными когнитивными нарушениями [257]. Материнская смертность во время беременности и родов у женщин с эпилепсией может быть в 10 раз выше, чем в популяции, что обусловлено SUDEP (внезапной необъяснимой смертью больных эпилепсией) и неконтролируемыми судорожными приступами. Другие типы приступов менее вредны, но могут быть связаны с травмой, задержкой внутриутробного роста и преждевременными родами. [258].

**Тератогенные риски ПЭП.** Следует помнить, что нет ни одного абсолютно безопасного ПЭП. Все ПЭП в большей или меньшей степени обладают потенциальным тератогенным эффектом. По данным крупнейшего Европейского регистра эпилепсии и беременности за последние годы, частота пороков развития плода на монотерапии ПЭП в среднем составила 4,4 %, на политерапии 6,5 % (по сравнению с общей популяцией: 2-3%) [259]. Риски для плода, вызванные воздействием определенных ПЭП, включают задержку внутриутробного роста, серьезные врожденные пороки развития, негативное влияние на когнитивные способности потомства и повышенный риск нарушений нейropsychического развития. **Вальпроат** ассоциирован с самым высоким риском индуцирования врожденных мальформаций (в среднем, более 10%); также воздействие вальпроата внутриутробно несет значительный риск развития когнитивных расстройств у детей - до 30-40%

(например, расстройств аутистического спектра, задержка речевого развития, снижение интеллекта, поведенческих расстройств и др.). [260]. Тератогенный эффект вальпроевой кислоты (ВК) имеет дозозависимый характер при применении как в монотерапии, так и в комбинации с другими ПЭП. В связи с этим Российской Противозепилептической Лигой принят документ об ограничении использования ВК у девочек и женщин репродуктивного возраста. [261]. Сделан важный вывод о том, что препараты, содержащие ВК, больше не должны использоваться женщинами или девочками с детородным потенциалом за исключением случаев, когда другие методы неэффективны или противопоказаны. Предложена программа предупреждения беременности, которая предусматривает проведение индивидуальной оценки обстоятельств назначения препаратов ВК в каждом конкретном случае. Программа требует, чтобы пациентки подписали ознакомительную форму подтверждения риска (информированное согласие). **Фенобарбитал** и **фенитоин** ассоциированы с повышенным риском кардиологических, урогенитальных и других мальформаций, **топирамат** - с повышенным риском оро-фациальных расщелин («волчья пасть», «заячья губа»), в то время как для **ламотриджина**, **леветирацетама**, **окскарбазепина**, **карбамазепина** значимых ассоциаций не выявлено [262]. Политерапия ассоциирована с более высоким риском, чем монотерапия. Для большинства ПЭП отмечен дозозависимый тератогенный эффект. **Ламотриджин** и **леветирацетам** являются наиболее безопасными из исследованных ПЭП во время беременности, так как они не связаны с повышенным риском врожденных мальформаций по сравнению с общепопуляционными рисками. Доступная информация не подтверждает риски для ребенка, связанные с когнитивным развитием, однако необходимо дальнейшее исследование данного вопроса [263].

**Предгравидарная подготовка** осуществляется в тесном сотрудничестве пациентки и ее родственников, невролога-эпилептолога, акушера-гинеколога, генетика. Согласно современным принципам биоэтики, все женщины с эпилепсией, планирующие беременность, информируются лечащим врачом о возможных осложнениях беременности и эпилепсии, повышенном риске врожденных пороков развития, вероятности наследования ребенком эпилепсии, о комплаентности к лечению и др., о чем должна быть запись в медицинской документации (информированное согласие) [264]. На этапе планирования беременности целесообразно консультирование семейной пары генетиком с целью исключения наследственной патологии. Также проводится соответствующая подготовка к беременности со стороны акушера-гинеколога (нормализация менструального цикла, исследование уровней гормонов, УЗИ органов малого таза). Основная задача невролога - оптимизировать терапию еще до наступления беременности, добиться стойкой ремиссии

заболевания на фоне приема минимально эффективных доз ПЭП с минимальным тератогенным эффектом. Оценка и коррекция лекарственной терапии женщине, планирующей беременность, должна проводиться не позднее, чем за 3-6 месяцев до зачатия. В случае невозможности отмены ПЭП следует назначить монотерапию индивидуально подобранным препаратом в минимальной дозе, позволяющей эффективно контролировать приступы эпилепсии. В связи с недостаточным количеством данных о влиянии новейших ПЭП на плод и ребенка, их назначения следует избегать. С целью профилактики врожденных аномалий развития показано назначение фолиевой кислоты 3-5 мг/с на этапе планирования беременности и до 13 недель беременности [265]. Показания к вынашиванию беременности: стойкая медикаментозная ремиссия заболевания; субкомпенсация заболевания с редкими эпилептическими приступами. Противопоказания к вынашиванию беременности: фармакорезистентная форма заболевания с частыми эпилептическими приступами; статусное течение эпилепсии; наличие выраженных психических расстройств [266].

### **3.1.3 Медикаментозная терапия эпилепсии во время беременности.**

**Рекомендуется:** Ламотриджин женщинам репродуктивного возраста, планирующим беременность, для лечения фокальных и генерализованных эпилепсий в монотерапии [267].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).**

**Комментарии:** ламотриджин должен назначаться при беременности только в том случае, если ожидаемая терапевтическая польза превышает потенциальный риск. Физиологические изменения, развивающиеся при беременности, могут оказывать влияние на уровень ламотриджина и/или его терапевтический эффект. Имеются данные о снижении концентрации ламотриджина, начиная с конца I триместра беременности более, чем на 50%, что требует проведения терапевтического лекарственного мониторинга и коррекции доз во время беременности. Ламотриджин в различной степени проникает в грудное молоко, общий уровень ламотриджина у младенцев может достигать примерно 50% от уровня, зарегистрированного у матери. Необходимо соотносить потенциальную пользу от кормления грудным молоком и возможный риск развития побочных эффектов у младенца (инструкция по мед.применению ЛТД).

**Рекомендуется:** леветирацетам\*\* женщинам репродуктивного возраста, планирующим беременность, для лечения фокальных эпилепсий в монотерапии [268].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).**

**Комментарии:** *Леветирацетам можно применять во время беременности, если после тщательной оценки его применение признается клинически необходимым [Инструкция для мед.применения ЛЕВ]. Во время беременности необходимо контролировать уровень концентрации леветирацетама в крови, поскольку он может снижаться более, чем на 50%. Содержание леветирацетама в грудном молоке достигает 90% от концентрации в крови матери. Необходимо соотносить потенциальную пользу от кормления грудным молоком и возможный риск развития побочных эффектов у младенца (инструкция по мед.применению).*

**Не рекомендуется:** вальпроевая кислота\*\* женщинам репродуктивного возраста, планирующим беременность, для лечения эпилепсии [268].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).**

**Комментарии:** *учитывая высокий дозозависимый тератогенный потенциал (более 10%) по сравнению с популяционными 2-3% и когнитивные нарушения у 30-40% детей, получивших вальпроат внутриутробно, ВК всегда следует избегать у девочек и молодых женщин; у женщин, планирующих беременность. Необходимо использовать альтернативные «безопасные» ПЭП.*

**Рекомендуется:** фолиевая кислота женщинам репродуктивного возраста, планирующим беременность, для профилактики пороков развития плода [263].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** *Мнения исследователей относительно профилактического назначения фолиевой кислоты во время беременности женщинам с эпилепсией, принимающих ПЭП, противоречивы. Проспективные исследования не подтвердили профилактическое действие фолатов, направленное на снижение риска мальформаций.[269,270]. Отдельные исследования отмечают позитивную роль профилактического приема фолиевой кислоты на когнитивную сферу ребенка [271].*

*Для профилактики тератогенных эффектов, связанных с дефицитом фолатов, на этапе планирования беременности и до окончания первого триместра беременности рекомендуется прием фолиевой кислоты в суточной дозе 3-5 мг/с [265].*

### **3.1.4. Эпилептический статус (раздел в доработке).**

Принятие решения о госпитализации.

Уточнение фактов, сопровождающих судорожный синдром может помочь в выборе стационара для госпитализации. Если установлено, что статус развился у больного, длительно страдающего эпилепсией, то более вероятно, что в стационаре не потребуются сложных диагностических процедур для подтверждения диагноза. Однако, генерализованный общий судорожный припадок и длительный пароксизм сумеречного состояния сознания требуют госпитализации и консультации невролога для выбора места госпитального лечения. Парциальный судорожный припадок без утраты сознания, проявляющийся кратковременными клоническими или тоническими судорогами в так же требует стационарного наблюдения, так как генерализация припадка не может быть исключена.

При подозрении на острое отравление должен быть произведен осмотр помещения, где находится больной, и его одежды с целью возможного обнаружения в карманах соответствующих препаратов, рецептов и т.д. Следует иметь в виду возможность отравления больных вследствие передозировки противосудорожных средств. При наличии достаточно убедительных данных об отравлении медицинский работник скорой медицинской помощи должен подготовиться к проведению срочных дезинтоксикационных мероприятий и иметь в виду необходимость госпитализации больного в токсикологическое отделение. Все полученные на догоспитальном этапе сведения об обстоятельствах, предшествовавших развитию статуса, а также данные об оказанной помощи должны быть тщательно документированы и переданы в стационар, куда доставлен больной. После купирования статуса или урежения судорожных припадков больные госпитализируются в ближайший стационар.

Показания к госпитализации в специализированные отделения стационара:

- С впервые возникшим эпилептическим припадком неясной этиологии показана экстренная госпитализация в отделение неврологии или нейрохирургии.
- С купированным эпилептическим статусом показана экстренная госпитализация в отделение общей реанимации или нейрореанимации.
- При серии припадков или эпилептическом статусе показана экстренная госпитализация в отделение нейрореанимации.
- Больных с ЧМТ госпитализируют в нейрохирургическое отделение.

- Беременные с судорожными припадком подлежат немедленной госпитализации в акушерско-гинекологический стационар.

### **Лечение эпилептического статуса**

#### **Общие мероприятия.**

- При остановке дыхания и/или кровообращения необходимо проводить сердечно-лёгочную реанимацию.

- Во время приступа необходимо следить за проходимость дыхательных путей. При нарушении проходимости - большим и указательным пальцами или ладонью правой руки нажать на подбородок, оттянуть нижнюю челюсть, достать запавший язык, извлечь съемные зубные протезы (при их наличии), очистить рот от слизи и крови.

- Во время приступа необходимо обеспечить положение больного на боку, предотвращающее самотравматизацию. Персонал удерживает больного, уберегая от дополнительных ушибов и повреждений, голову пациента поворачивают набок, подкладывают под голову мягкий предмет; шею и талию освобождают от стеснения воротником, галстуком.

- Во время транспортировки необходимо проводить повторную санацию дыхательных путей - аспирацию содержимого глотки, гортани, трахеи. Для предупреждения западания языка и поддержания проходимости дыхательных путей ввести воздуховод.

- Во время транспортировки необходимо проводить оксигенотерапию.

- При оказании помощи оценивают АД и состояние сердечного ритма. При продолжающихся судорогах эти параметры мониторируются и при необходимости корректируются. При наличии промежутков между пароксизмами пациенту устанавливается назо-гастральный зонд, мочевого катетер, внутривенный порт (катетер) в кубитальную или центральную вену (яремную, подключичную, бедренную).

#### **Способ применения и дозы лекарственных средств**

**Купирование эпилептического статуса осуществляется по следующему алгоритму:**

1. Если на момент оказания помощи имеется клиническая картина развернутого припадка, необходимо в/в медленно ввести препараты «первой очереди» из группы бензодиазепинов — диазепам (седуксен, реланиум, сибазон) по 2–4 мл на 10 мл изотонического раствора. Следует помнить, что при быстром в/в введении может возникнуть

угнетение дыхания и западание языка (!). Для купирования судорожного припадка возможно использование препаратов вальпроевой кислоты для внутривенного введения - конвулекс для в/в медленного болюсного введения или для в/в инфузии рекомендуется в дозе 0,5-1,0 мг/кг массы тела/ч.

2. Если через 10 мин после введения противосудорожных препаратов судороги не прекращаются, упомянутые препараты в тех же дозах вводятся в/в повторно.

3. Больным пожилого и старческого возраста для профилактики нарушений сердечного ритма дополнительно в/в вводится 10 мл 10% раствора калия хлорида или 10 мл панангина на 10 мл изотонического раствора натрия хлорида.

4. Если статус не купируется спустя 15 мин после назначения препаратов «второй очереди» приходится прибегать к использованию мероприятий «третьей очереди», к которым относятся ингаляционное введение кислорода и натрия тиопентала.

5. Другие необходимые мероприятия.

Одновременно с лекарствами и приемами, необходимыми для непосредственного купирования статуса, в ряде случаев приходится прибегать к назначению препаратов, корригирующих или ликвидирующих сопутствующие патологические процессы или состояния обусловленные статусом:

- при содержании глюкозы в крови менее 5 ммоль/л (или *exjuvantibus*) — 50 мл 40% раствора глюкозы в/в (не более 120 мл из-за угрозы отёка головного мозга, детям 1 г/кг). Предварительно необходимо ввести 2 мл 5% раствора тиамин (100 мг) для предупреждения потенциально смертельной острой энцефалопатии Гайе—

Вернике, которая развивается вследствие дефицита витамина В1 (тиамина), усугубляющегося на фоне поступления больших доз глюкозы, особенно при алкогольном опьянении и длительном голодании.

- при артериальной гипертензии, сопровождающейся тахикардией, назначается анаприлин (обзидан) — по 10–30 мг в зависимости от уровня АД и ЧСС; таблетки размельчают и с небольшим количеством воды вводят в зонд (ротовую полость) в промежутке между судорогами;

- при артериальной гипертензии, сопровождающейся брадикардией, назначается коринфар по 20–40 мг в зависимости от АД и ЧСС; таблетки размельчают с небольшим количеством воды;

- при брадикардии менее 50 уд/мин в/м вводится 0,5 мл 0,1% раствора атропина;

- при гипертермии в/м вводится 2–4 мл 50% раствора анальгина;
- при резкой головной боли, возникающей после купирования судорог, назначаются различные анальгетики; наиболее эффективен трамадол (трамал);
- предотвращение отека головного мозга, прогнозируемого при длительном течении судорожного эпизода, предполагает целый комплекс мероприятий - возвышенное положение головы ( $\geq 30^\circ$ ), достаточная свобода движения диафрагмы, оптимальные параметры артериального давления и сердечной деятельности (ЧСС и ритм), достаточная оксигенация крови (по показателю SpO<sub>2</sub> 95-99%), устранение болевых ощущений, нормализация температуры тела, нормализация гликемии в пределах 3-10 ммоль/л.

Оказание помощи в стационарном отделении скорой медицинской помощи предполагает продолжение мероприятий, направленных на купирование судорожного синдрома и профилактику осложнений. Одновременно с оказанием помощи выполняется диагностический комплекс, позволяющий уточнить причины развития судорожного синдрома. Наиболее тяжелые пациенты с признаками нарушенного сознания госпитализируются в медицинские организации, оказывающие круглосуточную медицинскую помощь. При поступлении они осматриваются дежурным врачом-неврологом, который совместно с врачом-анестезиологом-реаниматологом оценивает состояние жизненно важных функций организма больного, общее состояние больного, неврологический статус (общемозговые и очаговые симптомы, признаки раздражения мозговых оболочек), результаты электрокардиографии, анализ крови (ОАК, тромбоциты, глюкоза, международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)). Лабораторная диагностика позволяет получить данные о метаболических расстройствах, сопровождающиеся клинической картиной пароксизмального нарушения сознания и судорогами (в плазме крови: электролитные нарушения, гипергликемия, гипогликемия, гипопроteinемия, анемия, полицитемия, воспалительные изменения крови и др.; в моче – белок, глюкоза, ацетон, эритроциты, бактерии, патологические примеси). Для уточнения церебральных причин эпилептического синдрома (травма, опухоль и др.) осуществляется проведение компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. В остальных случаях проводится уточнение диагноза эпилепсии. Данные анамнеза имеют главенствующее значение, эпилепсию следует заподозрить при повторяющихся относительно стереотипных припадках с произвольными моторными, сенсорными или психическими проявлениями.

Рекомендации по лечению ЭС.



Таблица 8.

препарат	Класс/уровень доказательности	источники
Неотложная терапия		
Мидазолам	Класс I, уровень А	Silbergleit R. et al. 2012; McMullan J. et al., 2010; Nakken K.O., Lossius M.I., 2011; Baysun S. et al., 2005; Lahat E. et al., 2000; McIntyre J. et al., 2005; Scott R.C., Besag F.M., Neville B.G., 1999; Mahmoudian T., Zadeh M.M., 2004; Yoshikawa H. et al., 2000; Brevoord J.C. et al., 2005; Koul R.L. et al., 1997
Диазепам	Класс II, уровень А	Treiman D.M., 2007; Treiman D.M., Walker M.C., 2006; Cock H.R., Schapira A.H., 2000; Giang D.W., McBride M.C., 1988; Sreenath T.G. et al., 2010; Qureshi A. et al., 2002 McMullan J. et al., 2010; Nakken K.O., Lossius M.I., 2011; Baysun S. et al., 2005; Lahat E. et al., 2000;

		<p>McIntyre J. et al., 2005;</p> <p>Scott R.C., Besag F.M., Neville B.G., 1999;</p> <p>Mahmoudian T., Zadeh M.M., 2004;</p> <p>Brevoord J.C. et al., 2005;</p> <p>Cock H.R., Schapira A.H., 2002;</p> <p>Giang D.W., McBride M.C., 1988;</p> <p>Nicol C.F., Tutton J.C., Smith B.H., 1969;</p> <p>Parsonage M.J., Norris J.W., 1967;</p> <p>Dieckmann R.A., 1994;</p> <p>McMorris S., McWilliam P.K., 1969;</p> <p>Lombroso C.T., 1966;</p> <p>Shaner D.M. et al., 1988</p>
Фенобарбитал	Класс IIb, уровень А	<p>Treiman D.M. et al.1998;</p> <p>Treiman D.M., Walker M.C., 2006;</p> <p>Shaner D.M. et al., 1988</p>
Вальпроат натрия	Класс IIb, уровень А	<p>Gilad R. et al., 2008;</p> <p>Misra U.K., Kalita J., Patel R., 2006;</p> <p>Limdi N.A. et al., 2005;</p> <p>Giroud M., 1993;</p> <p>Peters C.N., Pohlmann-Eden B., 2005</p>
Левитирацетам	Класс IIb, уровень С	<p>Swisher C.B., 2011;</p> <p>Berning S. et al., 2012;</p> <p>Eue S. et al., 2009;</p> <p>Beyenburg S., Reuber M., Maraite N., 2009;</p> <p>Ruegg S. et al., 2008;</p>

		Rupprecht S. et al., 2007; Fattouch J. et al., 2010; Abend N.S. et al., 2009; Uges J.W., 2009
Срочное лечение*		
Вальпроат натрия	Класс Па, уровень А	Misra U.K., Kalita J., Patel R., 2006; Limdi N.A. et al., 2005; Giroud M., 1993; Peters C.N., Pohlmann-Eden B., 2005; Yu K.T. et al., 2003; Agarwal P. et al., 2007; Alvarez V. et al., 2011; Chen L. et al. 2009; Olsen K.B., Tauboll E., Gjerstad L., 2007; Sinha S., Naritoku D.K., 2000
Мидазолам (непрерывная инфузия)	Класс Пб, уровень В	Yoshikawa H. et al., 2000
Левитирацетам	Класс Пб, уровень С	Swisher C.B. et al., 2011; Berning S. et al., 2009; Beyenburg S., Reuber M., Maraite N., 2009; Ruegg S. et al., 2008; Rupprecht S. et al., 2007; Abend N.S. et al., 2009; Alvarez Vet al., 2011; Moddel G. et al., 2009; Gamez-Leyva G. et al., 2009
Рефрактерное лечение		
Мидазолам	Класс Па, уровень В	Claassen J. et al., 2001; Yoshikawa H. et al., 2000; Brevoord J.C. et al., 2005; Koul R.L. et al.,

		<p>1997; Singhi S. et al., 2000; Ozdemir D. et al., 2005;</p> <p>Prasad A. et al., 2001; Ulvi H. et al., 2002; Rivera R. et al., 1993; Kumar A., Bleck T.P., 1992; Koul R. et al., 2002; Igartua J. et al., 1999; Morrison G., Gibbons E., Whitehouse W.P., 2006</p>
Пропофол	Класс Пб, уровень В	<p>Rossetti A.O. et al., 2004; Claassen J. et al., 2002; Stecker M.M. et al., 1998; Rossetti A.O., Logroscino G., Bromfield E.B., 2005; Rossetti A.O. et al., 2011; Prasad A. et al., 2001; Cornfield D.N. et al., 2002; Fong J.J. et al., 2008; Parviainen I. et al., 2006; van Gestel J.P. et al., 2005; Iyer V.N., Hoel R., Rabinstein A.A., 2009</p>
тиопентал натрия	Класс Пб, уровень В	<p>Rossetti A.O. et al., 2004; Krishnamurthy K.B., Drislane F.W. et al., 1999; Rashkin M.C., Youngs C., Penovich P., 1987; Van Ness P.C., 1990; Yaffe K., Lowenstein D.H., 1993; Stecker M.M. et al., 1998; Claassen J. et al., 2002; Rossetti A.O., Logroscino G., Bromfield E.B., 2005; Rossetti A.O. et al., 2011; Brevoord J.C. et al., 2005; Sugai K., 2007;</p>

		<p>Lowenstein D.H., Aminoff M.J., Simon R.P., 1988;</p> <p>van Gestel J.P. et al., 2005; Krishnamurthy K.B.,</p> <p>Drislane F.W., 1996; ter Maaten J.C. et al., 1998;</p> <p>Partinen M., Kovanen J., Nilsson E., 1981</p>
Вальпроат натрия	Класс Па, уровень В	<p>Limdi N.A. et al., 2005; Giroud M., 1993; Yu K.T. et al., 2003; Sinha S., Naritoku D.K., 2000;</p> <p>Tripathi M. et al., 2010; Mehta V., Singhi P., Singhi S., 2007; Uberall M.A. et al., 2000;</p>
Левитирацетам	Класс Пб, уровень С	<p>Rossetti A.O. et al., 2006; Rossetti A.O., Logroscino G., Bromfield E.B., 2005; Beyenburg S.,</p> <p>Reuber M., Maraite N., 2009; Ruegg S. et al., 2008;</p> <p>Rupprecht S. et al., 2007; Abend N.S. et al., 2009;</p> <p>Moddel G. et al., 2009; Gamez-Leyva G. et al., 2009;</p> <p>Tripathi M. et al., 2010; Knake S. et al., 2008; Patel N.C. et al., 2006; Gallentine W.B., Hunnicutt A.S.,</p> <p>Husain A.M., 2009</p>
Лакозамид	Класс Пб, уровень С	<p>Albers J.M. et al., 2011; Goodwin H. et al., 2011; Kellinghaus C. et al., 2011</p>

\*Срочное лечение преследует две цели. Для пациентов, которые ответили на первую ступень терапии и у которых ЭС разрешился, цель — быстрое достижение терапевтического уровня ПЭП и продолжение дозирования для поддерживающей терапии. Для пациентов, которые не ответили на экстренную терапию (первая линия), цель срочной терапии (вторая линия) — купировать ЭС.

**Список литературы отсутствует. Должны прислать.**

### **3.2. Нейрохирургическое лечение**

Резекционное хирургическое лечение МРТ позитивных односторонних височных эпилептогенных поражений (фокальная кортикальная дисплазия, склероз гиппокампа, артерио-венозная мальформация, кавернозная мальформация, внутримозговая опухоль головного мозга) функционально не значимых зон головного мозга, при отсутствии показаний к проведению инвазивного видео-ЭЭГ мониторинга или интраоперационного нейрофизиологического мониторинга, не требующие проведения «хирургии в сознании», необходимо проводить в нейрохирургических учреждениях с опытом проведения операций на головном мозге. Обязательным условием проведения хирургических вмешательств пациентам с фармакорезистентными формами эпилепсии в нейрохирургических центрах является применение скобы Мейфилда, хирургического микроскопа, микрохирургической техники.

Резекционное хирургическое лечение односторонних и двухсторонних, мультифокальных, височных и вне-височных МРТ позитивных и МРТ негативных эпилептогенных поражений (фокальная кортикальная дисплазия, склероз гиппокампа, артерио-венозная мальформация, кавернозная мальформация, внутримозговая опухоль головного мозга, гетеротопии) функционально значимых зон головного мозга, при наличии показаний к проведению инвазивного видео-ЭЭГ мониторинга или интраоперационному нейрофизиологическому мониторингу, при необходимости проведения «хирургии в сознании» необходимо проводить в специализированных нейрохирургических учреждениях (федеральные центры). Обязательным условием проведения хирургических вмешательств пациентам с фармакорезистентными формами эпилепсии в нейрохирургических центрах является применение скобы Мейфилда, хирургического микроскопа, микрохирургической техники, нейрофизиологического оборудования, безрамной навигационной установки.

Установку стимулятора блуждающего нерва необходимо проводить в специализированных нейрохирургических отделениях с опытом проведения операций на головном мозге и шейном отделе позвоночника. Обязательным условием проведения процедуры установки стимулятора блуждающего нерва в нейрохирургических отделениях является применение микрохирургической техники.

Установку глубинного стимулятора головного мозга, стереотаксическую термодеструкцию необходимо проводить в специализированных нейрохирургических отделениях с опытом проведения стереотаксических операций на головном мозге. Обязательным условием проведения процедуры установки глубинного стимулятора головного мозга, стереотаксической термодеструкции в нейрохирургических отделениях является применение стереотаксической рамы, навигационной установки, радиочастотного деструктора.

Гемисферотомию, каллозотомию необходимо проводить в специализированных нейрохирургических отделениях с опытом проведения операций на головном мозге. Обязательным условием проведения процедуры гемисферотомии, каллозотомии в нейрохирургических отделениях является применение скобы Мейфилда, хирургического микроскопа, безрамной навигационной установки, микрохирургической техники.

Показанием к хирургическому лечению является наличие эпилептических приступов вследствие эпилептогенных поражений (пороки развития головного мозга, внутримозговые опухоли, гетеротопии, фокальные кортикальные дисплазии, последствия ЧМТ), при лечении которых не возникнет неврологической симптоматики [272].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3).**

Хирургическое лечение может быть проведено пациентам с фокальным началом приступов, принимающих два или более противосудорожных препарата в течении минимум 2-х лет, или пациентам с выраженными побочными эффектами от приема противосудорожных препаратов, при том, что продолжающиеся приступы влияют или ограничивают повседневную жизнь и ее качество [273].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3).**

При хирургическом лечении височных форм эпилепсии контроль над приступами достигается у 53–84% пациентов [274,275]. Через 6 месяцев после хирургического лечения качество жизни пациентов заметно улучшается, а через 2-3 года после операции у

пациентов без приступов, качество жизни достигает уровня, сходного со здоровым населением [276].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3).**

Схема предоперационного обследования пациентов с фармакорезистентной симптоматической эпилепсией представлена на рис. 4.

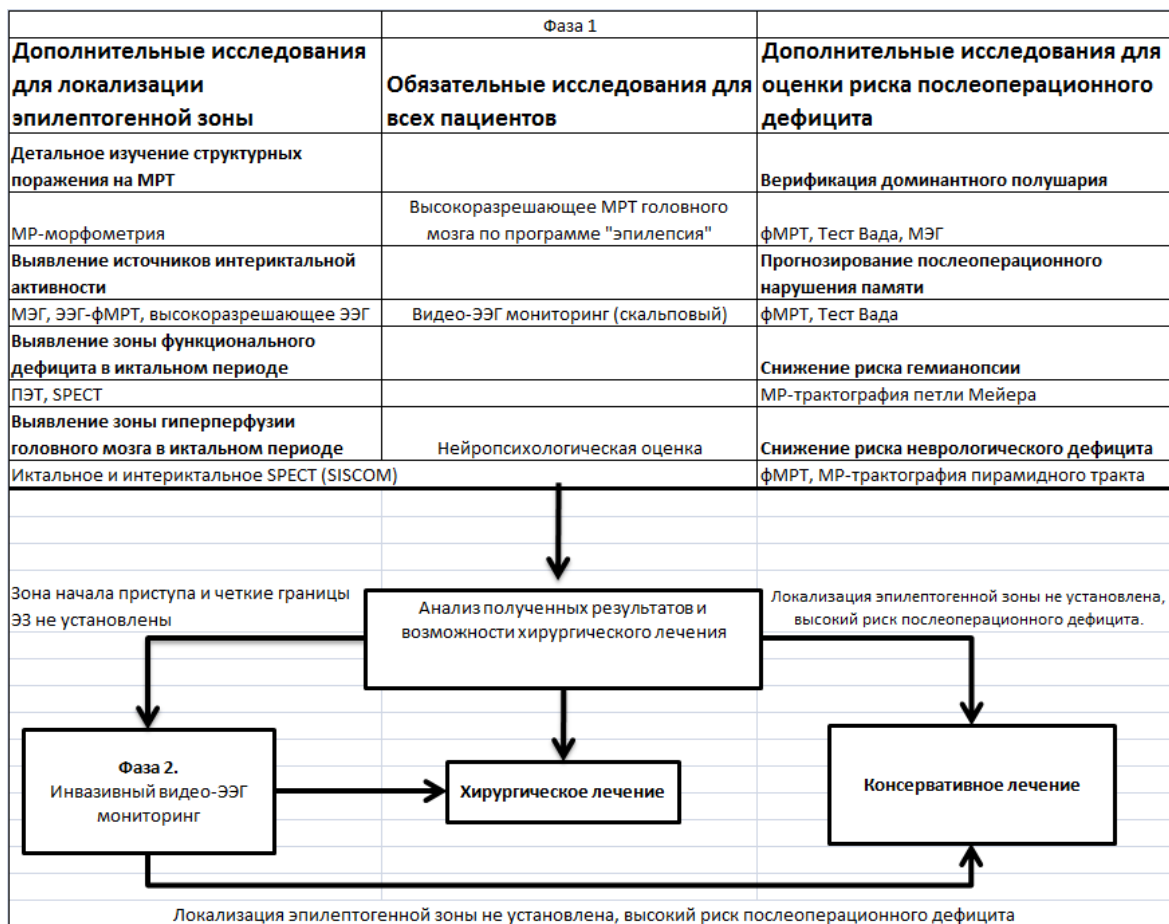


Рис. 4. Схема предоперационного обследования пациентов с фармакорезистентной симптоматической эпилепсией [277].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Резекционное хирургическое лечение не показано пациентам при [273]:**

- прогрессирующих соматических заболеваний или тяжелой сопутствующей патологии (острая почечная недостаточность, неконтролируемый сахарный диабет, дыхательная недостаточность и т.п.);
- тяжелых психических заболеваниях.
- зона эпилептогенной зоны не установлена.



**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3).**

Хирургическое лечение является наиболее эффективным способом прекращения приступов у 26-72% [278] пациентов с симптоматическими фармакорезистентными формами эпилепсии, а также позволяет значительно улучшить их качество жизни [279,280].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3).**

**Виды операции при эпилепсии:**

- 1) Резекционные вмешательства:
  - a) Удаление патологического очага (АВМ, кавернозной мальформации, опухоли головного мозга и т.п.);
  - b) Селективная амигдалогиппокампэктомия;
  - c) Резекции коры;
  - d) Частичная лобэктомия;
  - e) Лобэктомия;
  - f) Гемисферэктомия;
- 2) Паллиативная хирургия:
  - a) Каллозотомия;
  - b) Множественные субпиальные насечки;
- 3) Альтернативные методы (должны применяться при невозможности при неэффективности резекционного вмешательства):
  - a) Стимуляция блуждающего нерва (VNS);
  - b) DBS;
  - c) Радиохирurgia;
  - d) Стреотаксическая термодеструкция, лазерная абляция.

Наиболее эффективным способом лечения фармакорезистентной эпилепсии является резекция эпилептогенной зоны [273,275,281].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3).**

**Переднюю медиальную височную лобэктомию** проводят пациентам с височными и сочетанием височной и вне височных фармакорезистентных форм эпилепсии. Существует несколько методик выполнения передней медиальной височной лобэктомии -

удаление переднемедиальной части височной доли «единым блоком» [282], раздельное удаления неокортикальных и медиальных отделов височной доли [283,284]. Границами неокортикальной резекции являются 4,5 см от вершины полюса по верхней височной извилине на доминантной стороне и 6 см на субдоминантной [281–285].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3).**

Стимуляцию блуждающего нерва проводят пациентам с фармакорезистентными формами эпилепсии, которым резекционное вмешательство не может быть проведено или пациентам с сохраняющимися эпилептическими приступами после ранее проведенного хирургического лечения [286].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

Снизить частоту приступов  $\geq 50\%$  после установки стимулятора блуждающего нерва удается в среднем у 50,9% (18,4-67%) пациентов, а добиться полного контроля над приступами удается добиться у 14% (9-27%) [287].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

Стимуляция блуждающего нерва, улучшает настроение у взрослых пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, что может приводить к улучшению качества жизни [288].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

Программирование стимулятора блуждающего нерва начинают через 2 недели после операции [289].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

#### **Селективная амигдалогиппокампэктомия.**

Термин «селективная амигдалогиппокампэктомия» относится к группе хирургических вмешательств направленных на резекцию медиальных структур височной доли без резекции неокортикальных.

Существует несколько доступов к гиппокампу: транскортикальный-трансвентрикулярный, транссильвиевый, транссильвиевый-транссистернальный, субтемпоральный и транстенториальный-супрацеребеллярный доступ.

В настоящее время наиболее распространены транссильвиевый и транскортикальный доступы.

Показаниями к селективной амигдалогиппокампэктомии являются изолированные поражения медиальных отделов височной доли без вовлечения неокортикальных отделов височной доли (так называемый «мезиальный височный склероз»). Данные методики могут применяться только при локальных эпилептогенных поражениях гиппокампа [290].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3).**

#### **Множественные субпиальные насечки.**

Данная методика паллиативной хирургии применяется в тех случаях, когда эпилептогенная зона находится в функционально значимой зоне и не может быть резецирована. Данная концепция основана на том, что нарушение горизонтальной кортикальной взаимосвязи предотвращает распространение пароксизмального разряда, а сохранение вертикально ориентированных волокон - предотвращает развитие функционального дефицита [291].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

После проведения данной процедуры снижение частоты приступов более чем на 50% удается добиться у 55-65% пациентов [291–293], при сочетании множественных субпиальных насечек с дополнительной резекцией очага - у 56% пациентов достигается контроль над приступами, а у 75 – 85% пациентов снижается частота приступов более чем на 95% [292,293].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

#### **Каллозотомия.**

Каллозотомия редко применяется у взрослых. Каллозотомию выполняют пациентам с генерализованной симптоматической фармакорезистентной эпилепсией и с многочисленными типами приступов: тоническими, атоническими, генерализованными тонико-клоническими, абсансами и, менее часто, фокальными приступами. Наиболее часто каллозотомию проводят пациентам с синдромом Леннокса Гасто [286].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

Целью хирургического вмешательства является предотвращение распространения приступа из одного полушария в другое. Тонические и атонические приступы, приводящие к травмам, лучше всего поддаются коррекции, чем другие типы приступов [294].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

Каллозотомию проводят в два этапа для предотвращения развития «синдрома дисконнекции»: передние две трети разъединяются первым этапом, если контроля над приступами достичь не удастся, то выполняется второй этап – рассечение задней трети [295].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

#### **Гемисферэктомия.**

Функциональная гемисферэктомия заключается в резекции височной доли и центральной коры с последующим разделением теменной и затылочной коры головного мозга от подкорковых структур и мозолистого тела. Данный тип хирургических вмешательств выполняется в основном в педиатрической практике пациентам с тяжелым неврологическим дефицитом в виде гемипареза и обширным поражением полушария головного мозга кортикальной мальформацией, энцефалитом Расмуссена, синдромом Штурге-Вебера или последствиями нарушения мозгового кровообращения [296–298].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

#### **Хирургическое лечение вневисочных форм эпилепсии.**

Вневисочная форма эпилепсии включает в себя множество эпилептогенных синдромов, возникающих из любой области коры головного мозга за пределами височной доли [299].

При вневисочных формах эпилепсии наиболее распространенная операция – кортикэктомия. Субпиальная резекция лежит в основе кортикэктомии, только тщательная диссекция резецируемой зоны от окружающих тканей позволяет уменьшить риск повреждения окружающей коры головного мозга. Основными хирургическими

принципами кортикэктомии являются максимальное сохранение сосудов и подкоркового белого вещества головного мозга. Сосуды, питающие удаляемую кору головного мозга или слепо заканчивающиеся в предполагаемой зоне резекции, возможно коагулировать, однако сосуды, идущие «транзиторно», следует максимально сохранять для предотвращения развития возможного неврологического дефицита [300].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

В сочетании с кортикэктомией или отдельно применяют фронтальную лобэктомию. Лобные резекции возможно разделить на 3 типа: 1-й – фронтополярная лобэктомия, которая включает удаление первых 5 см от полюса лобной доли; 2-й – радикальная передняя лобная лобэктомия, включающая удаление всей лобной доли, за исключением функционально значимых зон; 3-й – передняя фронтальная лобэктомия, включающая резекцию коры между фронтополярной лобэктомией и радикальной лобэктомией [300,301].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

При хирургии невисочных форм эпилепсии необходимо использовать интраоперационную ЭЖоГ для регистрации интериктальной активности [302].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

Глубинную стимуляцию головного мозга (DBS) проводят пациентам с фармакорезистентными формами эпилепсии, которым резекционное вмешательство не может быть проведено. А также пациентам с сохраняющимися эпилептическими приступами после ранее проведенного хирургического лечения или неэффективной VNS терапии. Имеется несколько мишеней для стимуляции: ANT (переднее ядро таламуса), HP (гиппокамп), CN (центромедианное ядро таламуса), STN (субталамическое ядро), однако наиболее перспективной мишенью признаны передние ядра таламуса (ANT), стимуляция проводится с 18 до 65 лет [303]. Снизить частоту приступов  $\geq 50\%$  после DBS ANT удается в среднем у 56% (40,4 – 66%) пациентов, а добиться полного контроля над приступами удается добиться у 29% (14 – 40%) [304].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

Другие мишени для DBS являются менее изученными, имеются немногочисленные публикации с небольшим количеством пациентов. DBS HP - позволяет снизить частоту приступов на 30-90% у пациентов с височной эпилепсией [278], DBS CN -показало эффективность только в отношении генерализованных приступов – снижение приступов на 30-98% [305], DBS STN в среднем позволяет снизить приступы на 50% [306].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Стереотаксическая радиочастотная деструкция (SRT) эпилептогенных поражений.**

SRT - локальное малоинвазивное разрушение, применяемое в лечении фармакорезистентной эпилепсии, ассоциированной с глубинными ограниченными эпилептогенными поражениями головного мозга, такими как гипоталамическая гамартома и узловатая гетеротопия. SRT проводится пациентам с фармакорезистентными формами эпилепсии, которым резекционное вмешательство не может быть проведено ввиду большого риска послеоперационных неврологических осложнений, обусловленных локализацией эпилептогенных очагов. SRT проводится электродом для радиочастотной термодеструкции доставляемым к эпилептогенному поражению при помощи стереотаксической рамы, что обеспечивает высокую точность деструкции самого очага при минимальном риске повреждения окружающей ткани мозга. Это позволяет безопасно проводить деструкцию локальных глубинно расположенных эпилептогенных очагов [307]. SRT гипоталамических гамартом позволяет достичь контроля над приступами у 71-80% пациентов [308]. SRT узловых гетеротопий приводит к снижению частоты приступов > 50% у 48,7% больных [309].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

В зависимости от объема эпилептогенного очага и эпилептогенной зоны, их локализации, форм и размеров выбирают тот или иной тип хирургического вмешательства (рис. 5).

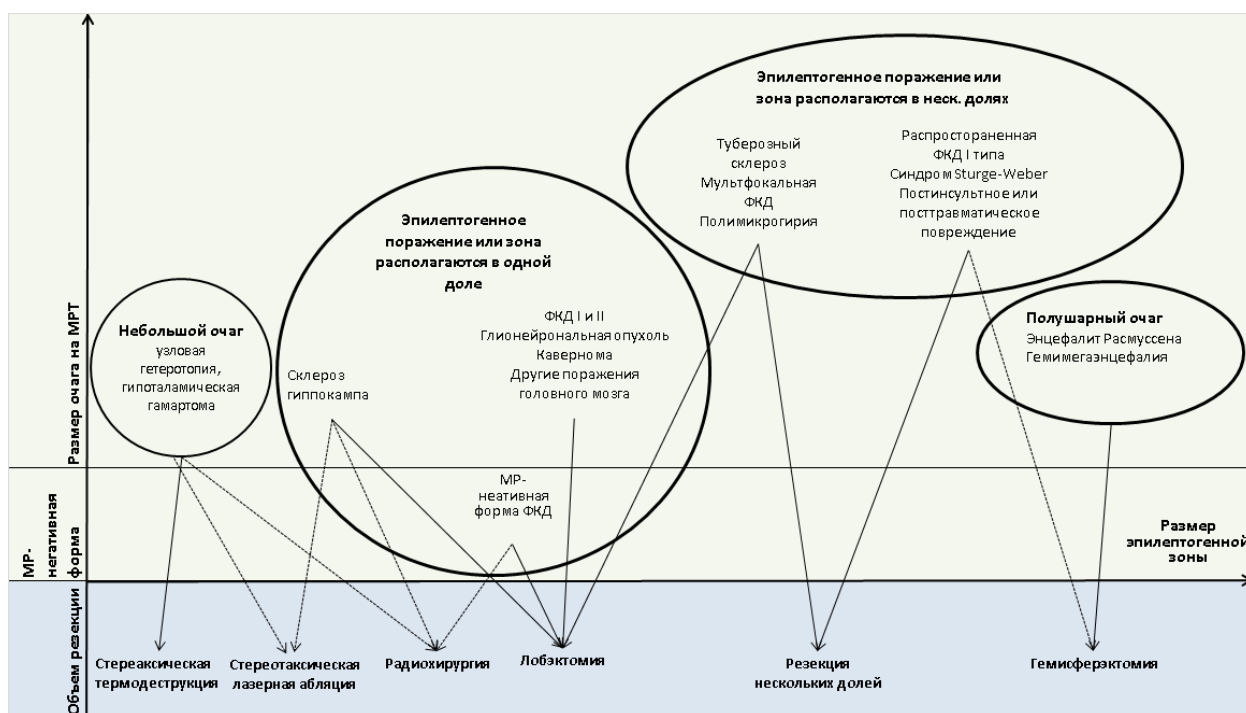


Рис. 5. Схема различных форм хирургического лечения в зависимости от этиологии эпилепсии, объема и локализации поражения, размера эпилептогенной зоны [277].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Использование интраоперационного нейрофизиологического мониторинга во время хирургического лечения фармакорезистентной эпилепсии.**

Рекомендуется проведение интраоперационного нейрофизиологического мониторинга с картированием функций резецируемой коры головного мозга у больных с фармакорезистентной фокальной эпилепсией при расположении эпилептогенной зоны вблизи функционально значимой коры или подкорковых проводящих путей [310].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарий:** Применение интраоперационного нейрофизиологического мониторинга (ИОМ) и картирования коры во время резекции эпилептогенной зоны позволяет локализовать функциональные зоны с помощью прямой электростимуляции коры. При расположении эпилептогенной зоны возле моторной коры, проведение электростимуляции возможно во время наркоза, а для проведения картирования речевых зон необходимо пробуждение пациента. У детей локализацию центральной борозды возможно проводить методом соматосенсорных вызванных потенциалов с анализом реверсии фазы над Роландовой бороздой.

### **3.3. Психофармакотерапия коморбидных психических расстройств при эпилепсии.**

- Рекомендуется назначение антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) для лечения депрессивного расстройства у ПЭ [311,312].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

*Комментарий: Общие подходы к лечению депрессий у ПЭ аналогичны таковым у пациентов с депрессией без эпилепсии. Результаты проспективного открытого исследования показали, что на фоне приема СИОЗС 7 из 8 пациентов с эпилепсией и депрессией к 12 неделе терапии достигают ремиссии [312]. При недостаточной эффективности СИОЗС целесообразно рассмотреть вопрос о назначении антидепрессантов из других групп.*

- Рекомендовано пациентам с эпилепсией при наличии депрессии назначать пароксетин\*\* [313].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

*Комментарий: Результаты рандомизированного контролируемого сравнительного исследования пароксетина в дозе 20-40 мг в сутки и других антидепрессантов, проведенного на 67 ПЭ и депрессией показали, что в течении 8 недель терапии, 82% достигли первичного ответа на лечение [313]. При этом из группы пароксетина не выбыл ни один человек.*

- Рекомендовано пациентам с эпилепсией при наличии депрессии назначать циталопрам\*\* [314–316].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

*Комментарий: В открытом проспективном исследовании 43 ПЭ и депрессией было показано, что на прием циталопрама в дозировке 10-40 мг в сутки в течении 8 недель ответило 65% ПЭ и депрессией [314]. В 16-недельном исследовании 45 ПЭ и депрессией похожего дизайна уровень ответа на терапию циталопрамом составил 86%. [315]. В проспективном открытом исследовании циталопрама, проведенного на пациентах с височной эпилепсией и депрессией, показали, что уровень ответа на терапию составил*



53.3%, а 21.2% пациентов достигли ремиссии к 20-30 неделе терапии [316]. Ни в одном из приведённых выше исследований прием циталопрама не сопровождался увеличением частоты приступов.

- Рекомендовано пациентам с эпилепсией при наличии депрессии назначить сертралин\*\* [317,318]

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарий:** В рандомизированном исследовании сертралина и когнитивно-поведенческой психотерапии было показано, что на фоне приема сертралина в дозе 50-200 мг в сутки (N=75) к 16 неделе терапии ремиссии достигли 53% пациентов [317]. Ни у одного пациента прием сертралина не сопровождался учащением приступов. В течении 12 месяцев наблюдения за 100 пациентами с эпилепсией с депрессивными/обсессивными расстройствами (97/3) на фоне приема сертралина лишь у 6 пациентов отмечалось учащение приступов, при этом причинную связь между приемом сертралина и учащением приступов авторы смогли выявить лишь у одного пациента [318].

- Рекомендуется назначение венлафаксина\*\* для лечения депрессивного расстройства у ПЭ [319].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарий:** В результате рандомизированного контролируемого исследования было установлено, что в течении 8 недель терапии значимо большее число пациентов, получавших венлафаксин (25-75 мг в сутки) достигли первичного ответа на терапию по сравнению с теми, кто не получал какого-либо лечения депрессии (69% vs 19%). При этом авторами не проводилась оценка влияния венлафаксина на эпилептические приступы [319].

- Рекомендуется назначение миртазапина для лечения депрессивного расстройства у ПЭ [316].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарий:** По данным проспективного открытого исследования назначение миртазапина в средней дозе 32.2 (6.8) мг в сутки привело к уменьшению симптомов депрессии у 51.9%, а около 15% достигли ремиссии к 20-30 неделе терапии [316]. Прием миртазапина не сопровождался учащением приступов.

- Не рекомендуется назначение amitриптилина\*\* и кломипрамина\*\* для лечения депрессивного расстройства у ПЭ [320,321].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

Комментарий: результаты метанализа [321] показали, что кломипрамин ассоциирован с повышенным риском эпилептических приступов у людей не болеющих эпилепсией, со стандартизированным показателем заболеваемости 4 (95%CI 2.6-6.0). В результате двойного слепого плацебо контролируемого исследования к 6 неделе терапии не было выявлено значимых различий по уровню ответа на 25 мг амитриптилина и плацебо [320].

- Рекомендовано при назначении антидепрессантов пациентам с эпилепсией и депрессией учитывать их лекарственные взаимодействия с противоэпилептическими препаратами [311]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

Комментарии: карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал снижают концентрации СИОЗС примерно на 25% [322], а препараты вальпроевой кислоты незначительно повышает концентрацию активного метаболита венлафаксина - О-десметилвенлафаксин [323]. Флувоксамин, флуоксетин и в меньшей степени сертралин незначительно повышают концентрацию вальпроевой кислоты [324,325]. Некоторым пациентам может понадобиться изменение режима дозирования

- Рекомендуется пациентам с эпилепсией и симптомами тревоги проведение когнитивно-поведенческой психотерапии [326,327]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2).**

- Рекомендуется пациентам с эпилепсией и любым из тревожных расстройств назначение антидепрессантов из группы СИОЗС (сертралин, пароксетин, флувоксамин, циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин) в качестве препаратов первой линии [328].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

Комментарии: Терапия антидепрессантами из группы СИОЗС безопасна для пациентов с эпилепсией, так как они не влияют на частоту эпилептических приступов. Тем не менее, стоит учитывать возможные лекарственные взаимодействия с ПЭП, которые среди СИОЗС наиболее выражены у пароксетина\*\*.

Рекомендуемая суточная дозировка сертралина\*\* – 50-150 мг в сутки, циталопрама\*\* и пароксетина\*\* – 20-60 мг в сутки, эсциталопрама\*\* – 10-20 мг в сутки,

*флуоксетина\*\* – 20-40 мг в сутки, флувоксамина\*\* – 100-300. Обычно начинают с минимальных терапевтических доз, поднимая их при отсутствии эффекта.*

- Рекомендуется пациентам с эпилепсией и генерализованным тревожным расстройством назначение прегабалина [329]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

*Комментарии: механизм действия препарата заключается в связывании с альфа-2-дельта-субъединицей потенциалзависимых кальциевых каналов, что блокирует передачу болевых импульсов и снижает вероятность судорожных приступов, связывает пресинаптические N и P/Q кальциевые каналы, уменьшая их чрезмерную активность, таким образом снижая проявления тревожной симптоматики. Режим дозирования для лечения ГТР: начальная доза — 150 мг/сут. В зависимости от достигнутого эффекта и переносимости, через 3–7 дней дозу можно увеличить до 300 мг/сут. Длительное применение препарата безопасно для пациента. Побочными эффектами прегабалина являются такие явления, как: седация, головокружение, тремор, дизартрия, парестезии, нарушение памяти, нарушение координации, нарушение внимания, спутанность сознания, эйфория, раздражительность, сухость во рту, запор, увеличение веса, повышенный аппетит, метеоризм, помутнение зрения, диплопия, периферические отеки, снижение либидо, эректильная дисфункция.*

#### **3.4. Паллиативная медицинская помощь**

Паллиативная помощь – подход, целью которого является улучшение качества жизни пациентов и членов их семей, оказавшихся перед лицом угрожающего жизни заболевания. Эта цель достигается путем предупреждения и облегчения страданий благодаря раннему выявлению, тщательной оценке и купированию боли и других тягостных физических симптомов, а также оказанию психосоциальной и духовной поддержки [330]. Главная задача паллиативной помощи – достижение, поддержка, сохранение и повышение, насколько это возможно, качества жизни пациента. Однако определить, что такое «качество жизни», может только сам пациент, нуждающийся в паллиативной помощи [331].

- **Рекомендуется** оказание паллиативной медицинской помощи детям с формами эпилепсии, относящимися к заболеваниям, ограничивающим продолжительность жизни (коды МКБ G 40.4, G 40.5, G 40.9) [332–334] и детям с фармакорезистентной эпилепсией, которым выполнены паллиативные нейрохирургические вмешательства (каллозотомия и субпиальные транссекции) [335,336], осуществляемой сотрудниками

медицинских организаций и их подразделений, оказывающих специализированную паллиативную медицинскую помощь детям, для обеспечения потребностей пациента и его законных представителей.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

- Рекомендуется введение защечного раствора мидазолама детям при эпилептическом статусе для купирования приступа судорог [337].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).**

- Рекомендуется введение ректального раствора диазепама детям при эпилептическом статусе для купирования приступа судорог [337].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).**

К наблюдению за детьми с формами эпилепсии, относящимися к заболеваниям, ограничивающим продолжительность жизни (коды МКБ G 40.4, G 40.5, G 40.9) и детям с фармакорезистентной эпилепсией, которым выполнены паллиативные нейрохирургические вмешательства (каллозотомия и субпиальные транссекции), должны привлекаться сотрудники медицинских организаций и их подразделений, оказывающих специализированную паллиативную медицинскую помощь детям.

Паллиативная помощь детям с эпилепсией оказывается на основании соответствующих нормативных документов (см. Приложение «Связанные документы»).

#### **4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов**

Рекомендуется специалистам по реабилитации у больных эпилепсией учитывать сниженную кардиореспираторную толерантность, с целью оценки модифицируемых факторов развития физических и психических хронических состояний и преждевременной смертности [338,339].

**Уровень достоверности доказательств 2, Уровень убедительности рекомендаций С.**

**Рекомендуется** проведение акупунктуры в сочетании с основной терапией для пациентов с эпилепсией для снижения частоты приступов [340].

**Уровень достоверности доказательств 5, уровень убедительности рекомендаций С.**

**Рекомендуется** проведение «школы эпилепсии» с обзором отдельных тем, связанных с эпилепсией, таких как типы припадков, управление стрессом, меры профилактики травм, лекарственные эффекты и побочные эффекты, членами междисциплинарной команды для пациентов с эпилепсией и их родственников для улучшения качества жизни пациентов с эпилепсией [341].

**Уровень достоверности доказательств 5, уровень убедительности рекомендаций С.**

**Рекомендуется** организация наблюдения, включающего структурированное интерактивное обучающее приложение, организованное обученной медсестрой по эпилепсии, для пациентов с эпилепсией, для улучшения качества жизни, связанного со здоровьем, уменьшения дистресса, связанного с эпилепсией, беспокойства в связи с физическими и психическими эффектами лекарства, а также функции в связи с физической активностью и работой [342,343].

**Уровень достоверности доказательств 2, уровень убедительности рекомендаций В.**

**Рекомендуется** использование навык-ориентированных психологических вмешательств (когнитивно-поведенческую терапию (КПТ), включая методы КПТ, такие как дыхательные приемы, рассуждение или визуализация; консультирование; и упражнения на осознанность) у взрослых и подростков с эпилепсией для улучшения качества жизни (HRQOL). Дополнительное использование психологических методов лечения, основанных на навыках, для взрослых и подростков с эпилепсией может обеспечить дополнительные преимущества в качестве жизни (HRQOL), когда они включены в пациент-ориентированную программу реабилитации [344].

**Уровень достоверности доказательств 2, уровень убедительности рекомендаций С.**

**Рекомендуется** специалистам по реабилитации включить поведенческие методы в виде программ самоуправления в дополнение к стандартной терапии в комплексную помощь пациентам с эпилепсией с целью улучшения качества жизни, когнитивных функций и приверженности к лечению [345]

**Уровень достоверности доказательств 5, уровень убедительности рекомендаций С**

**Комментарий:** Два недавних крупных рандомизированных контролируемых исследования (осознанность и прогрессирующая мышечная релаксация) сообщили об улучшении частоты приступов при поведенческом лечении. В обоих исследованиях участники как в активном, так и в активном контроле внимания показали значительное снижение приступов, в то время как качество жизни и снижение стресса были лучше отмечены в активном контроле. Дополнительные поведенческие модальности сообщили об улучшении контроля припадков, включая йогу, био/нейрофидбэк и музыкальную терапию [ссылка??].

## **5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики (раздел требует доработки)**

По оценкам, до 25% случаев развития эпилепсии можно предотвратить путем первичной профилактики заболеваний и состояний, которые могут быть причиной эпилепсии.

Предупреждение травм головы является самым эффективным способом предотвращения посттравматической эпилепсии.

Надлежащая перинатальная помощь способствует уменьшению числа новых случаев эпилепсии, обусловленных родовыми травмами.

Применение лекарственных средств и других методов снижения температуры тела у детей с лихорадкой может снизить вероятность фебрильных припадков.

Профилактика эпилепсии, возникающей после инсульта, направлена на снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, что осуществляется посредством принятия мер по профилактике или контролю повышенного артериального давления, сахарного диабета и ожирения, а также отказа от курения и чрезмерного употребления алкоголя.

Инфекции центральной нервной системы являются общей причиной эпилепсии в тропических районах, где находятся многие развивающиеся страны. Уничтожение паразитов в этих условиях и просветительская работа в отношении профилактики инфекций являются действенными способами уменьшения бремени эпилепсии во всем мире.

**Уровень достоверности доказательств 5, уровень убедительности рекомендаций С.**

[51]

Для вторичной профилактики использование методов лечения на ранних этапах после травмы для ограничения степени травмы головного мозга или прерывания

эпилептогенеза, хотя и является привлекательным в принципе, не имеет подтверждающих доказательств - не в последнюю очередь потому, что механизмы эпилептогенеза после таких повреждений сложны и плохо изучены.

Чтобы активизировать глобальные усилия по профилактике, рекомендуются последовательные и скоординированные усилия со стороны политиков, исследователей и поставщиков медицинских услуг по совершенствованию и внедрению подходов к первичной профилактике. Трансляционные исследования также необходимы для понимания механизмов, лежащих в основе эпилептогенеза, и для выявления новых противоэпилептогенных вмешательств с последующим тестированием в рандомизированных контролируемых исследованиях. Профилактика эпилепсии - важная проблема общественного здравоохранения. К сожалению, профилактика эпилепсии до недавнего времени не привлекала особого внимания и по-прежнему представляет собой неотложную неудовлетворенную клиническую потребность.

Уровень достоверности доказательств 5, уровень убедительности рекомендаций С.  
[346]

## **6. Организация оказания медицинской помощи (раздел дорабатывается)**

Медицинская помощь по профилю «эпилептология» осуществляется в виде:

- первичной медико-санитарной помощи;
- скорой медицинской помощи;
- специализированной медицинской помощи,
- высокотехнологичной медицинской помощи.

Медицинская помощь оказывается в следующих условиях:

- вне медицинской организации (по месту вызова бригады скорой медицинской помощи);
- амбулаторно (в условиях, не предусматривающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение);
- стационарно (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение).

Первичная медико-санитарная помощь включает: первичную врачебную медико-санитарную помощь, первичную специализированную медико-санитарную помощь.

Первичная врачебная медико-санитарная помощь при эпилепсии в соответствии с Приказом Минздрава России от 24.12.2012 № 1404н [347] и Приказом Минздрава России

от 24.12.2012 № 1439н [348] оказывается врачом-кардиологом, врачом-неврологом, врачом-психиатром, врачом-терапевтом, врачом-акушером-гинекологом, врачом-нейрохирургом, врачом-офтальмологом, врачом-эндокринологом, врачом-генетиком, врачом общей практики (семейного врача), врачом-терапевтом участковым, врачом-эндокринологом в медицинских организациях.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь при эпилепсии в соответствии с Приказом Минздрава России от 24.12.2012 № 1514н [349] оказывается врачом-акушером-гинекологом, врачом-генетиком, врачом-кардиологом, врачом-неврологом, врачом-нейрохирургом, врачом-офтальмологом, врачом-психиатром, врачом-терапевтом, врачом-эндокринологом в медицинских организациях, оказывающих специализированную, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь.

Скорая медицинская помощь оказывается выездными бригадами скорой медицинской помощи в соответствии Приказом Минздрава России от 05.07.2016 N 468н [350]. Обязательной госпитализации подлежат пациенты с эпилептическим статусом, в состоянии комы и в состоянии с нарушением сознания в медицинские организации, оказывающие круглосуточную помощь и имеющие в своем составе отделения неотложной медицинской помощи.

Высокотехнологичная медицинская помощь осуществляется в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ от 10 декабря 2013 г. № 916н "О перечне видов высокотехнологичной медицинской помощи" [351].

При обращении пациента с эпилепсией к врачу общей практики, врачу терапевту, кардиологу он направляется на консультацию к врачу неврологу для определения плана обследования и назначения лечения. Большинство пациентов с эпилепсией могут проходить обследование и лечение у врача невролога. Пациенты с эпилепсией состоят под наблюдением у врачей неврологов.

В межрайонные (районные) специализированные кабинеты оказания помощи больным с эпилепсией и другими пароксизмальными состояниями и/или городские эпилептологические центры и/или областные эпилептологические центры (кабинеты) направляются больные для уточнения диагноза, назначения лечения и его коррекции.

Отбор больных для проведения консультаций в межрайонные (районные) специализированные кабинеты оказания помощи больным с эпилепсией и другими пароксизмальными состояниями, городские эпилептологические центры, областные эпилептологические центры (кабинеты) осуществляет врач-невролог или заведующий неврологического отделения медицинской организации.



Направлению в межрайонные (районные) специализированные кабинеты оказания помощи больным с эпилепсией и другими пароксизмальными состояниями и/или городские эпилептологические центры, областные эпилептологические центры (кабинеты) подлежат пациенты: с впервые выявленной эпилепсией; с ранее установленным диагнозом эпилепсии для коррекции лечения; при сохранении приступов на протяжении более 3 месяцев на фоне назначенной терапии [352]; с установленной резистентностью к проводимой терапии; с целью дифференциального диагноза эпилепсии с другими пароксизмальными состояниями; лица призывного возраста, имеющие в анамнезе пароксизмальные состояния; женщины с пароксизмальными состояниями, планирующие беременность.

При сохранении эпилептических приступов, развитии побочных эффектов, фармакорезистентных формах заболевания пациент может быть направлен в неврологический стационар; по показаниям в нейрохирургический стационар. В неврологическом стационаре проводится поиск возможных причин «псевдорезистентности», проводится дифференциальный диагноз с псевдоэпилептическими приступами, пароксизмальными нарушениями сознания другой этиологии, с привлечением врачей специалистов других специальностей, уточняются типы эпилептических приступов, форма эпилепсии, осуществляется коррекция терапии, решается вопрос о проведении «кетогенной диеты», прехирургической подготовки (по показаниям). В стационаре должна быть возможность проведения нейрофизиологических методов обследования (ЭЭГ, видео-ЭЭГ мониторинга), нейропсихологического тестирования, методов структурной нейровизуализации (МРТ-головного мозга, КТ головы), консультаций врачей специалистов (психиатра, кардиолога, нейрохирурга и др.). Только в условиях стационара возможно проведение видео-ЭЭГ мониторинга со снижением доз либо отменой противосудорожных препаратов с целью регистрации приступа (приступного события) в случае проведения прехирургической подготовки пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии. При снижении доз противосудорожных препаратов должна быть возможность оказания медицинской помощи в случае развития эпилептического статуса. В нейрохирургический стационар направляются пациенты с фармакорезистентными формами эпилепсии для проведения прехирургической подготовки, в том числе с применением инвазивных электродных систем, и решения вопроса о нейрохирургическом лечении (постановке стимулятора вагусного нерва, резективных оперативных вмешательствах и др.), проведении высокотехнологичной медицинской помощи.

Пациент с впервые выявленным эпилептическим приступом и пароксизмальным нарушением сознания подлежит обследованию и лечению в условиях стационара. С учётом конкретных клиничко-анамнестических и данных рутинных лабораторно-инструментальных исследований врачу приемного отделения следует определить дальнейшую маршрутизацию

пациента. При выявлении признаков эпилептического приступа, другой органической патологии центральной нервной системы показано продолжение обследования и лечения в условиях отделения неврологии. При выявлении признаков эпилептического статуса следует продолжить лечение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Предположение психогенной основы состоявшегося эпизода, имитирующего утрату сознания, требует осмотра психиатра. При веских доводах в пользу синкопального состояния пациент осматривается врачом терапевтом (кардиологом) и направляется на лечение в терапевтическое (кардиологическое) отделение. При наличии у пациента угрожающих нарушений сердечного ритма, гемодинамической нестабильности следует продолжить лечение в условиях отделения интенсивной терапии. По показаниям, осуществляется консультация сердечно-сосудистого хирурга. При наличии обтурирующих интракардиальных образований, острой сердечно-сосудистой патологии пациента следует направить в отделение кардиохирургии или рентген-эндоваскулярных методов лечения.

**7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)**

**Критерии оценки качества медицинской помощи**

№	Критерии качества	Выполнено/Не выполнено
	<b>Этап постановки диагноза</b>	
1.	Для подтверждения диагноза всем пациентам старше 18 лет с подозрением на Эпилепсию использование Классификации эпилепсий и эпилептических приступов в редакции 2017 года	
2.	Всем пациентам с подозрением на Эпилепсию рекомендуется проведение МРТ головного мозга	
3.	Всем пациентам с подозрением на Эпилепсию рекомендуется назначать следующие лабораторные анализы: клинический анализ крови развернутый; биохимический анализ крови (маркеры функции печени и почек, воспаления, уровень кальция, глюкозы); анализ	

№	Критерии качества	Выполнено/Не выполнено
	крови на уровень ТТГ, свободный Т4, антитела к тиреопероксидазе и тиреоглобулину; общий анализ мочи с микроскопией осадка; анализ крови на антитела к ВИЧ, гепатиту В и С, бледной трепонеме	
4.	Всем пациентам с подозрением на Эпилепсию рекомендуется проведение Электроэнцефалограммы с применением функциональных проб (фотостимуляция, гипервентиляция), при необходимости после депривации сна.	
5.	В случае установления диагноза Эпилепсии пациентам необходимо назначить противоэпилептическую терапию в режиме монотерапии соответствии с формой эпилепсии и типом приступа с учетом коморбидных заболеваний и принимаемых сопутствующих препаратов	
	<b>Этап лечение</b> <b>(диспансерное наблюдение)</b>	
6.	При сохранении приступов у пациентов , принимающих противоэпилептические препараты, необходимо провести коррекцию терапии и перейти на режим альтернативной монотерапии или ранней дуотерапии.	
7.	В случае сохранения эпилептических приступов не смотря на адекватно подобранную противоэпилептическую терапию и установлении фармакорезистентности необходимо направление пациента на консультацию к нейрохирургу для решения дополнительного обследования в рамках предоперационного протокола.	
8.		
9.		

## Список литературы

1. Fisher R.S. et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology // *Epilepsia*. Epilepsia, 2017. Vol. 58, № 4. P. 522–530.
2. Fisher R.S. et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy // *Epilepsia*. Blackwell Publishing Inc., 2014. Vol. 55, № 4. P. 475–482.
3. Trinka E. et al. A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus // *Epilepsia*. Blackwell Publishing Inc., 2015. Vol. 56, № 10. P. 1515–1523.
4. Scheffer I.E. et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology // *Epilepsia*. Wiley Online Library, 2017. Vol. 58, № 4. P. 512–521.
5. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. 2nd-е издани ed. Москва: ООО "Издательский дом "БИНОМ," 2019. 896 p.
6. Walker M.C. Hippocampal sclerosis: Causes and prevention // *Semin. Neurol.* Thieme Medical Publishers, Inc., 2015. Vol. 35, № 3. P. 193–200.
7. Malmgren K., Thom M. Hippocampal sclerosis-Origins and imaging // *Epilepsia*. John Wiley & Sons, Ltd, 2012. Vol. 53, № SUPPL. 4. P. 19–33.
8. Blümcke I. et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: A Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods // *Epilepsia*. John Wiley & Sons, Ltd, 2013. Vol. 54, № 7. P. 1315–1329.
9. Blümcke I. et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: A consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission // *Epilepsia*. John Wiley & Sons, Ltd, 2011. Vol. 52, № 1. P. 158–174.
10. Najm I.M., Sarnat H.B., Blümcke I. Review: The international consensus classification of Focal Cortical Dysplasia – a critical update 2018 // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* Blackwell Publishing Ltd, 2018. Vol. 44, № 1. P. 18–31.
11. Slegers R.J., Blumcke I. Low-grade developmental and epilepsy associated brain tumors: A critical update 2020 // *Acta Neuropathol. Commun.* BioMed Central Ltd., 2020. Vol. 8, № 1.
12. Blümcke I. Epilepsy-associated brain tumors // *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V., 2012. Vol. 108. P. 559–568.
13. Christensen J. The epidemiology of posttraumatic epilepsy // *Semin. Neurol.* Thieme Medical Publishers, Inc., 2015. Vol. 35, № 3. P. 218–222.
14. Lucke-Wold B.P. et al. Traumatic brain injury and epilepsy: Underlying mechanisms leading to seizure // *Seizure*. W.B. Saunders Ltd, 2015. Vol. 33. P. 13–23.
15. Feyissa A.M., Hasan T.F., Meschia J.F. Stroke-related epilepsy // *Eur. J. Neurol.* Blackwell Publishing Ltd, 2019. Vol. 26, № 1. P. 18-e3.
16. Zelano J. et al. How to diagnose and treat post-stroke seizures and epilepsy // *Epileptic Disord.* John Libbey, 2020. Vol. 22, № 3. P. 252–263.
17. Holtkamp M. et al. European Stroke Organisation guidelines for the management of post-stroke seizures and epilepsy // *Eur. Stroke J.* SAGE Publications Ltd, 2017. Vol. 2, № 2. P. 103–115.
18. Husari K.S., Dubey D. Autoimmune Epilepsy // *Neurotherapeutics*. Springer New York LLC, 2019. Vol. 16, № 3. P. 685–702.
19. Geis C. et al. Autoimmune seizures and epilepsy // *J. Clin. Invest.* American Society for Clinical Investigation, 2019. Vol. 129, № 3. P. 926–940.
20. Lemke J.R. et al. Targeted next generation sequencing as a diagnostic tool in epileptic disorders // *Epilepsia*. Epilepsia, 2012. Vol. 53, № 8. P. 1387–1398.
21. Рьжкова О.П. et al. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2) // *Медцинская генетика*. Cifra Ltd - Russian Agency for

- Digital Standardization (RADS), 2019. Vol. 18, № 2. P. 3–23.
22. Pal D.K., Pong A.W., Chung W.K. Genetic evaluation and counseling for epilepsy // *Nat. Rev. Neurol.* *Nat Rev Neurol*, 2010. Vol. 6, № 8. P. 445–453.
  23. Shorvon S.D. The etiologic classification of epilepsy // *Epilepsia*. 2011. Vol. 52, № 6. P. 1052–1057.
  24. Baraban S.C. Emerging epilepsy models: insights from mice, flies, worms and fish // *Curr. Opin. Neurol.* 2007. Vol. 20, № 2. P. 164–168.
  25. O'Connor W.T., Smyth A., Gilchrist M.D. Animal models of traumatic brain injury: A critical evaluation // *Pharmacol. Ther.* 2011. Vol. 130, № 2. P. 106–113.
  26. Kandratavicius L. et al. Animal models of epilepsy: use and limitations // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2014. P. 1693.
  27. Becker A.J. Review: Animal models of acquired epilepsy: insights into mechanisms of human epileptogenesis // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2018. Vol. 44, № 1. P. 112–129.
  28. Buckmaster P.S. *Comparative Biology and Species Effects on Expression of Epilepsy // Models of Seizures and Epilepsy.* Elsevier, 2017. P. 7–19.
  29. Pitkänen A. et al. What Can We Model? // *Models of Seizures and Epilepsy.* Elsevier, 2017. P. 1–3.
  30. Forcelli P.A., Kalikhman D., Gale K. Delayed Effect of Craniotomy on Experimental Seizures in Rats // *PLoS One* / ed. Kline A.E. 2013. Vol. 8, № 12. P. e81401.
  31. Bragin A.G. Prevention of epileptogenesis as a future strategy for the treatment of epilepsy // *Alm. Clin. Med.* 2019. Vol. 47, № 7. P. 614–622.
  32. Vezzani A., Balosso S., Ravizza T. Inflammation and epilepsy // *Handbook of Clinical Neurology.* 2012. Vol. 107, № 1. P. 163–175.
  33. Gulyaeva N. V. Staging of neuroplasticity alterations during epileptogenesis (temporal lobe epilepsy as an example) // *Zhurnal Nevrol. i psikhatrii im. S.S. Korsakova.* 2017. Vol. 117, № 9. P. 10.
  34. Danzer S.C. Postnatal and Adult Neurogenesis in the Development of Human Disease // *Neurosci.* 2008. Vol. 14, № 5. P. 446–458.
  35. Danzer S.C. Contributions of Adult-Generated Granule Cells to Hippocampal Pathology in Temporal Lobe Epilepsy: A Neuronal Bestiary // *Brain Plast.* / ed. Luikart B.W. 2018. Vol. 3, № 2. P. 169–181.
  36. Jessberger S., Parent J.M. Epilepsy and Adult Neurogenesis // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2015. Vol. 7, № 12. P. a020677.
  37. Parent J.M., Kron M.M. Neurogenesis and epilepsy // *Epilepsia*. 2010. Vol. 51. P. 45–45.
  38. Koyama R., Ikegaya Y. To BDNF or Not to BDNF: That Is the Epileptic Hippocampus // *Neurosci.* 2005. Vol. 11, № 4. P. 282–287.
  39. McNamara J.O., Scharfman H.E. Temporal lobe epilepsy and the BDNF receptor, TrkB // *Epilepsia*. 2010. Vol. 51, № SUPPL. 5. P. 46–46.
  40. Chen D.Y. et al. Tumor-related epilepsy: epidemiology, pathogenesis and management // *J. Neurooncol.* 2018. Vol. 139, № 1. P. 13–21.
  41. Thompson H.J. et al. Lateral Fluid Percussion Brain Injury: A 15-Year Review and Evaluation // *J. Neurotrauma.* 2005. Vol. 22, № 1. P. 42–75.
  42. Raghupathi R. Cell Death Mechanisms Following Traumatic Brain Injury // *Brain Pathol.* 2004. Vol. 14, № 2. P. 215–222.
  43. Klein P. et al. Commonalities in epileptogenic processes from different acute brain insults: Do they translate? // *Epilepsia*. 2018. Vol. 59, № 1. P. 37–66.
  44. Tran L.D. et al. Response of the Contralateral Hippocampus to Lateral Fluid Percussion Brain Injury // *J. Neurotrauma.* 2006. Vol. 23, № 9. P. 1330–1342.
  45. Huusko N. et al. Loss of hippocampal interneurons and epileptogenesis: a comparison of two animal models of acquired epilepsy // *Brain Struct. Funct.* 2015. Vol. 220, № 1. P. 153–191.
  46. Chiu C.-C. et al. Neuroinflammation in animal models of traumatic brain injury // *J.*

- Neurosci. Methods. 2016. Vol. 272, № 7. P. 38–49.
47. Kharatishvili I. et al. A model of posttraumatic epilepsy induced by lateral fluid-percussion brain injury in rats // *Neuroscience*. 2006. Vol. 140, № 2. P. 685–697.
  48. D’Ambrosio R. et al. Post-traumatic epilepsy following fluid percussion injury in the rat // *Brain*. 2004. Vol. 127, № 2. P. 304–314.
  49. Liu Y.R. et al. Progressive Metabolic and Structural Cerebral Perturbations After Traumatic Brain Injury: An In Vivo Imaging Study in the Rat // *J. Nucl. Med.* 2010. Vol. 51, № 11. P. 1788–1795.
  50. Pitkänen A. et al. *Epilepsy After Traumatic Brain Injury // Models of Seizures and Epilepsy*. Elsevier, 2017. P. 661–681.
  51. WHO | *Epilepsy: a public health imperative // WHO*. World Health Organization, 2019.
  52. Beghi E. et al. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // *Lancet Neurol.* Lancet Publishing Group, 2019. Vol. 18, № 4. P. 357–375.
  53. Commission on Epidemiology and Prognosis I.L.A.E. *Guidelines for Epidemiologic Studies on Epilepsy // Epilepsia*. 1993. Vol. 34, № 4. P. 592–596.
  54. Fiest K.M. et al. Prevalence and incidence of epilepsy // *Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins, 2017. Vol. 88, № 3. P. 296–303.
  55. Guekht A. et al. The epidemiology of epilepsy in the Russian Federation // *Epilepsy Res.* *Epilepsy Res*, 2010. Vol. 92, № 2–3. P. 209–218.
  56. Thurman D.J. et al. The burden of premature mortality of epilepsy in high-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy // *Epilepsia*. Blackwell Publishing Inc., 2017. Vol. 58, № 1. P. 17–26.
  57. Levira F. et al. Premature mortality of epilepsy in low- and middle-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy // *Epilepsia*. Blackwell Publishing Inc., 2017. Vol. 58, № 1. P. 6–16.
  58. Гусев Е.И. et al. Эпидемиология и медико-социальные аспекты болезней мозга в РФ. // *Болезни мозга – медицинские и социальные аспекты – материалы международной конференции*. / ed. Под редакцией Е.И. Гусева А.Б.Г. Москва: Буки-Веди, 2016. P. 27–46.
  59. Зинчук М.С. et al. Суицидальность при эпилепсии: эпидемиологические аспекты и факторы риска // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018. Vol. 118, № 2. P. 45–52.
  60. Guekht A. *Epilepsy, Comorbidities and Treatments // Curr. Pharm. Des.* Bentham Science Publishers Ltd., 2017. Vol. 23, № 37. P. 5702–5726.
  61. Holst A.G. et al. Epilepsy and risk of death and sudden unexpected death in the young: A nationwide study // *Epilepsia*. *Epilepsia*, 2013. Vol. 54, № 9. P. 1613–1620.
  62. Jette N. et al. ICD coding for epilepsy: Past, present, and future - A report by the International League Against Epilepsy Task Force on ICD codes in epilepsy // *Epilepsia*. Blackwell Publishing Inc., 2015. Vol. 56, № 3. P. 348–355.
  63. Scheffer I.E. et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology // *Epilepsia*. Blackwell Publishing Inc., 2017. Vol. 58, № 4. P. 512–521.
  64. Berg A.T., Testa F.M., Levy S.R. Complete remission in nonsyndromic childhood-onset epilepsy // *Ann. Neurol.* *Ann Neurol*, 2011. Vol. 70, № 4. P. 566–573.
  65. Goellner E. et al. Timing of early and late seizure recurrence after temporal lobe epilepsy surgery // *Epilepsia*. *Epilepsia*, 2013. Vol. 54, № 11. P. 1933–1941.
  66. Lindsten H., Stenlund H., Forsgren L. Remission of seizures in a population-based adult cohort with a newly diagnosed unprovoked epileptic seizure // *Epilepsia*. *Epilepsia*, 2001. Vol. 42, № 8. P. 1025–1030.
  67. Blume W.T. et al. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: Report of the ILAE Task Force on classification and terminology // *Epilepsia*. *Epilepsia*, 2001. Vol. 42,

- № 9. P. 1212–1218.
68. Berg A.T. et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009 // *Epilepsia*. *Epilepsia*, 2010. Vol. 51, № 4. P. 676–685.
  69. Engel J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE task force on classification and terminology // *Epilepsia*. *Epilepsia*, 2001. Vol. 42, № 6. P. 796–803.
  70. Fernandez-Baca Vaca G. et al. Epileptic seizure semiology in different age groups // *Epileptic Disord*. *Epileptic Disorders*, 2018. Vol. 20, № 3. P. 179–188.
  71. Мухин К.Ю., Гатауллина С.Х., Петрухин А.С. Палеокортикальная височная эпилепсия, обусловленная мезиальным височным склерозом: клиника, диагностика и лечение (обзор литературы) // *Русский журнал детской неврологии*. Общество с ограниченной ответственностью «Издательский дом «АБВ-пресс», 2008. № 3. P. 41–60.
  72. Takahashi A. et al. Frequent association of cortical dysplasia in dysembryoplastic neuroepithelial tumor treated by epilepsy surgery // *Surg. Neurol*. *Surg Neurol*, 2005. Vol. 64, № 5. P. 419–427.
  73. Wagner J., Weber B., Elger C.E. Early and chronic gray matter volume changes in limbic encephalitis revealed by voxel-based morphometry // *Epilepsia*. Blackwell Publishing Inc., 2015. Vol. 56, № 5. P. 754–761.
  74. Kotagal P. *Treatment of Epilepsy: Principles and Practice* / ed. Wylle E. Baltimore: Willams & Wilkins, 1997. 385–400 p.
  75. King D. et al. Bilateral Hippocampal Atrophy in Medial Temporal Lobe Epilepsy // *Epilepsia*. *Epilepsia*, 1995. Vol. 36, № 9. P. 905–910.
  76. Mohamed A. et al. Temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis in pediatric candidates for epilepsy surgery // *Neurology*. *Neurology*, 2001. Vol. 56, № 12. P. 1643–1649.
  77. Chauvel P. Can we classify frontal lobe seizures? // *Frontal lobe seizures and epilepsies in children*. JOHN LIBBEY EUROTTEXT, 2003. P. 59–64.
  78. Мухин К.Ю. et al. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Руководство для врачей. Четвертое издание. ООО «издательский дом «БИНОМ», 2018. 218 p.
  79. Roger J., Bureau M. Distinctive characteristics of frontal lobe epilepsy versus idiopathic generalized epilepsy // *Adv. Neurol*. 1992. Vol. 57. P. 399–410.
  80. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Глухова Л.Ю. Эпилепсия. Атлас электро-клинической диагностики. Альварес Пабблишинг, 2004. 364–388 p.
  81. Salanova V., Andermann F. *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice*. Second edition. / ed. Wylle E. Willams & Wilkins, 1997. 423–431 p.
  82. Holthausen H. et al. Structural (symptomatic) focal epilepsies of childhood. // *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. -5th edition with video. 5th ed. / ed. Bureau M., Delgado-Escueta A., Tassinari C. Paris, John Libbey Eurotext, 2012. P. 455–505.
  83. Kahane P. et al. Perisylvian cortex involvement in seizures affecting the temporal lobe // *Limbic seizures in children*. John Libbey & Company Ltd, 2001. Vol. 8. P. 115–127.
  84. Котов А.С. et al. Затылочная эпилепсия у взрослых // *Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова*. Общество с ограниченной ответственностью Издательство Медиа Сфера, 2009. Vol. 109, № 7. P. 4–8.
  85. Usui N. et al. Posterior cortex epilepsy secondary to ulegyria: Is it a surgically remediable syndrome? // *Epilepsia*. *Epilepsia*, 2008. Vol. 49, № 12. P. 1998–2007.
  86. Mukhin K.Y. *Epileptic encephalopathies and related syndromes in children*. John Libbey Eurotext, 2014. P. 429–448.
  87. Walker M.C., Shorvon S.D. Status epilepticus and serial seizures // *The treatment of epilepsy* / ed. Shorvon S.D. et al. Oxford: Blackwell Science, 1995. P. 269–285.

88. Granata T. et al. Rasmussen's encephalitis: Early characteristics allow diagnosis // *Neurology*. Neurology, 2003. Vol. 60, № 3. P. 422–425.
89. Hart Y., Andermann F. Rasmussen's syndrome // *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence* / ed. Roger J. et al. John Libbey, 2005. P. 537–555.
90. Котов А.С. et al. Энцефалит Расмуссена. Описание двух клинических случаев // *Русский журнал детской неврологии*. Общество с ограниченной ответственностью «Издательский дом «АБВ-пресс», 2009. № 2. P. 42–51.
91. Bancaud J. Kojewnikows syndrome (epilepsia partialis continua) // *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. -2th edition with video. / ed. Bureau M. et al. London: John Libbey, 1992. P. 374–379.
92. Калинина Л.В. et al. Хронический прогрессирующий очаговый энцефалит Расмуссена // *Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова*. 1996. Vol. 2. P. 21–25.
93. Bien C.G., Elger C.E. Recent insights into Rasmussen encephalitis // *Nervenarzt*. Nervenarzt, 2005. Vol. 76, № 12. P. 1470–1487.
94. Hauser W.A. The Prevalence and Incidence of Convulsive Disorders in Children // *Epilepsia*. Epilepsia, 1994. Vol. 35. P. S1–S6.
95. Peiffer A. et al. A locus for febrile seizures (FEB3) maps to chromosome 2q23-24 // *Ann. Neurol. Off. J. Am. Neurol. Assoc. Child Neurol. Soc.* Wiley Online Library, 1999. Vol. 46, № 4. P. 671–678.
96. Scheffer I.E., Berkovic S.F. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes // *Brain*. Oxford University Press, 1997. Vol. 120, № 3. P. 479–490.
97. Мухин К.Ю. et al. Фебрильные приступы (лекция) // *Русский журнал детской неврологии*. 2010. Vol. 5, № 2. P. 17–30.
98. Arzimanoglou A., Guerrini R., Aicardi J. Aicardi's Epilepsy in children. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott, 2004. 176–187 p.
99. Chauvel P., Dravet C. The HNE syndrome // *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 4th edition. 4th ed. / ed. Roger J., Bureau M., Dravet C. John Libbey Eurotext, 2005. P. 277–293.
100. Elia M. et al. Myoclonic absence-like seizures and chromosome abnormality syndromes // *Epilepsia*. Epilepsia, 1998. Vol. 39, № 6. P. 660–663.
101. Tassinari C., Bureau M., Thomas P. Epilepsy with myoclonic absences // *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. London: John Libbey, 1992. P. 151–160.
102. Милованова О.А. et al. Эпилепсия с миоклоническими абсансами // *Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова*. Общество с ограниченной ответственностью Издательство Медиа Сфера, 1996. Vol. 96, № 2. P. 79–82.
103. Kelley S.A., Kossoff E.H. Doose syndrome (myoclonic-astatic epilepsy): 40 years of progress // *Dev. Med. Child Neurol*. Dev Med Child Neurol, 2010. Vol. 52, № 11. P. 988–993.
104. Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Пылаева О.А. Эпилепсия с миоклонически-астатическими приступами (синдром Дозе) // *Русский журнал детской неврологии*. Общество с ограниченной ответственностью «Издательский дом «АБВ-пресс», 2013. № 1. P. 25–38.
105. Мухин К.Ю. Эпилепсия с миоклонически- астатическими приступами (синдром Дузе) // *Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия*. Арт-Бизнес- Центр, 2000. P. 150–157.
106. Doose H. Myoclonic astatic epilepsy of early childhood // *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. London: John Libbey, 1992. P. 103–114.
107. Мухин К.Ю. Детская абсанс эпилепсия // *Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия* / ed. Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Арт-Бизнес-Центр, 2000. P. 63–72.
108. Loiseau T. Childhood absence epilepsy // *Epileptic syndromes in infancy, childhood and*



- adolescence. London: John Libbey, 1992. P. 135–150.
109. Obeid T., Awada A. Long-term prognosis of typical childhood absence epilepsy // *Neurology*. Neurology, 1997. Vol. 49, № 4. P. 1187.
  110. Khan S., Al Baradie R. Epileptic encephalopathies: an overview // *Epilepsy Research and Treatment*. Epilepsy Research and Treatment, 2012. Vol. 2012.
  111. Diagnostic Manual of International League Against Epilepsy [Electronic resource]. URL: <https://www.epilepsydiagnosis.org/syndrome/epilepsy-syndrome-groupoverview.html>.
  112. OMIM – Online. Mendelian Inheritance in Man [Electronic resource]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>.
  113. Scheffer I.E., Liao J. Deciphering the concepts behind “Epileptic encephalopathy” and “Developmental and epileptic encephalopathy” // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* W.B. Saunders Ltd, 2020. Vol. 24. P. 11–14.
  114. Morrison-Levy N. et al. Early-Onset Developmental and Epileptic Encephalopathies of Infancy: An Overview of the Genetic Basis and Clinical Features // *Pediatr. Neurol.* Elsevier Inc., 2021. Vol. 116. P. 85–94.
  115. Мухин К.Ю. Юношеская абсансная эпилепсия // *Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия* / ed. Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Арт-Бизнес-Центр, 2000. P. 75–80.
  116. Obeid T. Clinical and genetic aspects of juvenile absence epilepsy // *J. Neurol.* Springer-Verlag, 1994. Vol. 241, № 8. P. 487–491.
  117. GENTON P., Gélisse P., Thomas P. Juvenile myoclonic epilepsy today: current definition and limits // *Juvenile myoclonic epilepsy. The Janz syndrome.* Wright Biomedical Publishing Ltd, 2000. P. 11–32.
  118. Martínez-Juárez I.E. et al. Juvenile myoclonic epilepsy subsyndromes: Family studies and long-term follow-up // *Brain.* Oxford University Press, 2006. Vol. 129, № 5. P. 1269–1280.
  119. Gilsoul M. et al. Subtle Brain Developmental Abnormalities in the Pathogenesis of Juvenile Myoclonic Epilepsy // *Front. Cell. Neurosci.* Frontiers Media S.A., 2019. Vol. 13. P. 1–10.
  120. Panayiotopoulos C.P., Tahan R., Obeid T. Juvenile Myoclonic Epilepsy: Factors of Error Involved in the Diagnosis and Treatment // *Epilepsia.* Epilepsia, 1991. Vol. 32, № 5. P. 672–676.
  121. Delgado-Escueta A. V., Enrile-Bacsal F. Juvenile myoclonic epilepsy of Janz // *Neurology.* Neurology, 1984. Vol. 34, № 3. P. 285–294.
  122. Trenité D.G.A.K.-N. et al. Consensus on diagnosis and management of JME: from founder’s observations to current trends // *Epilepsy Behav.* Elsevier, 2013. Vol. 28. P. S87–S90.
  123. Wolf P. et al. Juvenile myoclonic epilepsy: A system disorder of the brain // *Epilepsy Res.* Elsevier, 2015. Vol. 114. P. 2–12.
  124. Janz D. The idiopathic generalized epilepsies of adolescence with childhood and juvenile age of onset // *Epilepsia.* Epilepsia, 1997. Vol. 38, № 1. P. 4–11.
  125. Pellock J.M. The Differential Diagnosis of Epilepsy: Nonepileptic paroxysmal Disorders // *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice* / ed. Elaine W. Baltimore: Williams and Wilkins, 1996. P. 681 – 690.
  126. Iivanainen M. Diagnosing epilepsy in patients with mental retardation // *Epilepsy and mental retardation.* / ed. Silapaa M. Biddles Ltd, 1999. P. 47–60.
  127. Duncan J.S. Diagnosis – Is it epilepsy? // *Clinical epilepsy* / ed. Duncan J.S., Shorvon S.D., Fish D.R. Churchill Livingstone, 1995. P. 1–23.
  128. Fiest K.M. et al. Depression in epilepsy: A systematic review and meta-analysis // *Neurology.* Neurology, 2013. Vol. 80, № 6. P. 590–599.
  129. Siarava E. et al. Depression and quality of life in patients with epilepsy in Northwest Greece // *Seizure.* W.B. Saunders Ltd, 2019. Vol. 66. P. 93–98.
  130. Josephson C.B. et al. Association of depression and treated depression with epilepsy and seizure outcomes a multicohort analysis // *JAMA Neurol.* American Medical Association,

2017. Vol. 74, № 5. P. 533–539.
131. Fazel S. et al. Premature mortality in epilepsy and the role of psychiatric comorbidity: A total population study // *Lancet*. Elsevier B.V., 2013. Vol. 382, № 9905. P. 1646–1654.
  132. Mula M. et al. Psychiatric Comorbidities in People With Epilepsy // *Neurol. Clin. Pract.* Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health), 2021. Vol. 11, № 2. P. 112–120.
  133. Зинчук М.С. et al. Исследование суицидальности при эпилепсии: проблемы методологии // *Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. Спецвыпуски.* Издательство 'Медиа Сфера', 2019. Vol. 119, № 11. P. 23–28.
  134. Zinchuk M. et al. Validation of the Russian version of neurological disorders depression inventory for epilepsy (NDDI-E) // *Epilepsy Behav.* Academic Press Inc., 2020. Vol. 113, № 107549.
  135. Kim D.H. et al. Optimal cutoff score of the Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E) for detecting major depressive disorder: A meta-analysis // *Epilepsy and Behavior.* Academic Press Inc., 2019. Vol. 92. P. 61–70.
  136. Mula M. et al. Validation of rapid suicidality screening in epilepsy using the NDDIE // *Epilepsia.* Blackwell Publishing Inc., 2016. Vol. 57, № 6. P. 949–955.
  137. Seo J.G. et al. Validation of the generalized anxiety disorder-7 in people with epilepsy: A MEPSY study // *Epilepsy Behav.* Academic Press Inc., 2014. Vol. 35. P. 59–63.
  138. Micoulaud-Franchi J.A. et al. Rapid detection of generalized anxiety disorder and major depression in epilepsy: Validation of the GAD-7 as a complementary tool to the NDDI-E in a French sample // *Epilepsy Behav.* Academic Press Inc., 2016. Vol. 57, № Pt A. P. 211–216.
  139. Gandy M. et al. Anxiety in epilepsy: A neglected disorder // *J. Psychosom. Res.* Elsevier Inc., 2015. Vol. 78, № 2. P. 149–155.
  140. Wiglusz M.S., Landowski J., Cabała W.J. Validation of the Polish version of the Hospital Anxiety and Depression Scale for anxiety disorders in patients with epilepsy // *Epilepsy Behav.* Academic Press Inc., 2018. Vol. 84. P. 162–165.
  141. Беляев О. в, Самыгин Д. Рекомендации экспертного совета по нейрофизиологии Российской противоэпилептической лиги по проведению рутинной ЭЭГ // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2017. Vol. 8, № 4. P. 99–108.
  142. Krumholz A. et al. Evidence-based guideline: Management of an unprovoked first seizure in adults // *Neurology.* Lippincott Williams and Wilkins, 2015. Vol. 84, № 16. P. 1705–1713.
  143. Glick T.H. The sleep-deprived electroencephalogram: Evidence and practice // *Arch. Neurol.* Arch Neurol, 2002. Vol. 59, № 8. P. 1235–1239.
  144. King M.A. et al. Epileptology of the first-seizure presentation: A clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients // *Lancet*. Elsevier B.V., 1998. Vol. 352, № 9133. P. 1007–1011.
  145. MARSAN C.A., ZIVIN L.S. Factors Related to the Occurrence of Typical Paroxysmal Abnormalities in the EEG Records of Epileptic Patients MARSAN, C. A., & ZIVIN, L. S. (1970). Factors Related to the Occurrence of Typical Paroxysmal Abnormalities in the EEG Records of Epileptic Patients // *Epilepsia.* Epilepsia, 1970. Vol. 11, № 4. P. 361–381.
  146. Baldin E. et al. Yield of epileptiform electroencephalogram abnormalities in incident unprovoked seizures: A population-based study // *Epilepsia.* Blackwell Publishing Inc., 2014. Vol. 55, № 9. P. 1389–1398.
  147. Salinsky M., Kanter R., Dasheiff R.M. Effectiveness of Multiple EEGs in Supporting the Diagnosis of Epilepsy: An Operational Curve // *Epilepsia.* Epilepsia, 1987. Vol. 28, № 4. P. 331–334.
  148. Koutroumanidis M. et al. The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force (Part 1) // *Epileptic Disord.* Wiley Blackwell, 2017. Vol. 19, № 3. P. 233–298.
  149. Burkholder D.B. et al. Routine vs extended outpatient EEG for the detection of interictal

- epileptiform discharges // *Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins, 2016. Vol. 86, № 16. P. 1524–1530.
150. Loddenkemper T., Fernández I.S., Peters J.M. Continuous spike and waves during sleep and electrical status epilepticus in sleep // *J. Clin. Neurophysiol. J Clin Neurophysiol*, 2011. Vol. 28, № 2. P. 154–164.
  151. Beghi E. et al. Withdrawal of antiepileptic drugs: Guidelines of the Italian League Against Epilepsy // *Epilepsia*. Epilepsia, 2013. Vol. 54, № SUPPL.7. P. 2–12.
  152. Baumgartner C. et al. Presurgical epilepsy evaluation and epilepsy surgery // F1000Research. F1000 Research Ltd, 2019. Vol. 8.
  153. West S., Nolan S.J., Newton R. Surgery for epilepsy: A systematic review of current evidence // *Epileptic Disord. John Libbey Eurotext*, 2016. Vol. 18, № 2. P. 113–121.
  154. Seeck M. et al. The standardized EEG electrode array of the IFCN // *Clin. Neurophysiol. Elsevier Ireland Ltd*, 2017. Vol. 128, № 10. P. 2070–2077.
  155. Usman S.M. et al. Using scalp EEG and intracranial EEG signals for predicting epileptic seizures: Review of available methodologies // *Seizure*. W.B. Saunders Ltd, 2019. Vol. 71. P. 258–269.
  156. Климчук О.В. et al. Стандарты выполнения магнитно-резонансной томографии головного мозга для диагностики эпилепсии. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы" Научно ..., 2016. P. 15.
  157. Авакян Г.Н. et al. Рекомендации Российской Противоэпилептической Лиги (РПЭЛ) по использованию магнитно-резонансной томографии в диагностике эпилепсии // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния. Общество с ограниченной ответственностью «Ирбис»*, 2019. Vol. 11, № 3. P. 208–232.
  158. Bernasconi A. et al. Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: A consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force // *Epilepsia*. Blackwell Publishing Inc., 2019. Vol. 60, № 6. P. 1054–1068.
  159. Duncan J.S. et al. Brain imaging in the assessment for epilepsy surgery // *Lancet Neurol. Lancet Publishing Group*, 2016. Vol. 15, № 4. P. 420–433.
  160. Craven I. et al. 3.0 T MRI of 2000 consecutive patients with localisation-related epilepsy // *Br. J. Radiol. Br J Radiol*, 2012. Vol. 85, № 1017. P. 1236–1242.
  161. Крылов В.В. et al. Хирургическое лечение больных с магнитно-резонансно-негативными фармакорезистентными формами эпилепсии // *Неврологический журнал. ОАО «Издательство «Медицина»*, 2016. Vol. 21, № 4. P. 213–218.
  162. Крылов В.В. et al. Клинические рекомендации по предоперационному обследованию и хирургическому лечению пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии // *Неврологический журнал*. 2015. Vol. 21, № 4. P. 213–218.
  163. Крылов В.В. et al. Результаты хирургического лечения пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии // *Нейрохирургия*. 2017. № 1. P. 15–22.
  164. Bernasconi N., Wang I. Emerging Trends in Neuroimaging of Epilepsy // *Epilepsy Curr*. SAGE Publications Ltd, 2021. Vol. 21, № 2. P. 79–82.
  165. Nakae S. et al. Association of preoperative seizures with tumor metabolites quantified by magnetic resonance spectroscopy in gliomas // *Sci. Rep. Nature Research*, 2021. Vol. 11, № 1.
  166. Abdelgawad E.A. et al. Magnetic resonance imaging (MRI) volumetry in children with nonlesional epilepsy, does it help? // *Egypt. J. Radiol. Nucl. Med. SpringerOpen*, 2021. Vol. 52, № 35. P. 1–11.
  167. Gilsoul M. et al. Subtle Brain Developmental Abnormalities in the Pathogenesis of Juvenile Myoclonic Epilepsy // *Front. Cell. Neurosci. Frontiers Media S.A.*, 2019. Vol. 13, № 433.
  168. Tranvinh E. et al. Imaging evaluation of the adult presenting with new-onset seizure // *Am. J. Roentgenol. American Roentgen Ray Society*, 2019. Vol. 212, № 1. P. 15–25.
  169. Евстигнеев В.В., Сакович Р.А., Кистень О.В. Результаты первого опыта

- использования позитронно-эмиссионной томографии в Республике Беларусь для диагностики эпилепсии // *Международный неврологический журнал. ФЛП «Заславский Александр Юрьевич»*, 2017. Vol. 3, № 89. P. 110–116.
170. Tang Y. et al. FDG-PET Profiles of Extratemporal Metabolism as a Predictor of Surgical Failure in Temporal Lobe Epilepsy // *Front. Med. Frontiers Media S.A.*, 2020. Vol. 7.
  171. Chassoux F. et al. 18F-FDG-PET patterns of surgical success and failure in mesial temporal lobe epilepsy // *Neurology. Lippincott Williams and Wilkins*, 2017. Vol. 88, № 11. P. 1045–1053.
  172. Stefanski A. et al. Clinical sequencing yield in epilepsy, autism spectrum disorder, and intellectual disability: A systematic review and meta-analysis // *Epilepsia. Blackwell Publishing Inc.*, 2021. Vol. 62, № 1. P. 143–151.
  173. Ritter D.M., Holland K. Genetic Testing in Epilepsy // *Semin. Neurol. Thieme Medical Publishers, Inc.*, 2020. Vol. 40, № 6. P. 730–738.
  174. Anney R.J.L. et al. Genetic determinants of common epilepsies: A meta-analysis of genome-wide association studies // *Lancet Neurol. Lancet Publishing Group*, 2014. Vol. 13, № 9. P. 893–903.
  175. Singh R. et al. Chromosomal abnormalities and epilepsy: A review for clinicians and gene hunters // *Epilepsia. Epilepsia*, 2002. Vol. 43, № 2. P. 127–140.
  176. Coppola A. et al. Diagnostic implications of genetic copy number variation in epilepsy plus // *Epilepsia. Blackwell Publishing Inc.*, 2019. Vol. 60, № 4. P. 689–706.
  177. Berkovic S.F. et al. The Epilepsy Genetics Initiative: Systematic reanalysis of diagnostic exomes increases yield // *Epilepsia. Blackwell Publishing Inc.*, 2019. Vol. 60, № 5. P. 797–806.
  178. Liu X. et al. A review of current applications of mass spectrometry for neuroproteomics in epilepsy // *Mass Spectrometry Reviews. Mass Spectrom Rev*, 2010. Vol. 29, № 2. P. 197–246.
  179. Campistol J. Epilepsy in Inborn Errors of Metabolism With Therapeutic Options // *Semin. Pediatr. Neurol. W.B. Saunders*, 2016. Vol. 23, № 4. P. 321–331.
  180. Tein I. Role of carnitine and fatty acid oxidation and its defects in infantile epilepsy // *J. Child Neurol.* 2003. Vol. 17 Suppl 3. P. 3S57-82; discussion 3S82.
  181. Zeschnick M. et al. A Single-Tube PCR Test for the Diagnosis of Angelman and Prader-Willi Syndrome Based on Allelic Methylation Differences at the SNRPN Locus // *Eur. J. Hum. Genet.* 1997. Vol. 5. P. 94–98.
  182. Wilmshurst J.M. et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics // *Epilepsia. Blackwell Publishing Inc.*, 2015. Vol. 56, № 8. P. 1185–1197.
  183. Gillis L., Kaye E. Diagnosis and management of mitochondrial diseases // *Pediatric Clinics of North America. Pediatr Clin North Am*, 2002. Vol. 49, № 1. P. 203–219.
  184. Nevitt S.J. et al. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data // *Cochrane Database Syst. Rev. Wiley*, 2017. Vol. 12, № 12.
  185. Lattanzi S. et al. Antiepileptic monotherapy in newly diagnosed focal epilepsy. A network meta-analysis // *Acta Neurologica Scandinavica. Blackwell Publishing Ltd*, 2019. Vol. 139, № 1. P. 33–41.
  186. Campos M.S. de A. et al. Efficacy and Tolerability of Antiepileptic Drugs in Patients with Focal Epilepsy: Systematic Review and Network Meta-analyses // *Pharmacotherapy. Pharmacotherapy Publications Inc.*, 2016. Vol. 36, № 12. P. 1255–1271.
  187. Mattson R.H. et al. Comparison of Carbamazepine, Phenobarbital, Phenytoin, and Primidone in Partial and Secondarily Generalized Tonic–Clonic Seizures // *N. Engl. J. Med. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS)*, 1985. Vol. 313, № 3. P. 145–151.
  188. Lattanzi S. et al. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy in the elderly: A systematic review and network meta-analysis // *Epilepsia. Blackwell Publishing Inc.*, 2019. Vol. 60, № 11. P. 2245–2254.

189. Rowan A.J. et al. New onset geriatric epilepsy: A randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine // *Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins, 2005. Vol. 64, № 11. P. 1868–1873.
190. Baulac M. et al. Efficacy, safety, and tolerability of lacosamide monotherapy versus controlled-release carbamazepine in patients with newly diagnosed epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial // *Lancet Neurol*. Lancet Publishing Group, 2017. Vol. 16, № 1. P. 43.
191. Marson A.G. et al. Carbamazepine versus valproate monotherapy for epilepsy // *Cochrane Database Syst. Rev.* Wiley, 2000. Vol. 2000, № 3.
192. Nevitt S.J. et al. Topiramate versus carbamazepine monotherapy for epilepsy: An individual participant data review // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd, 2019. Vol. 2019, № 6.
193. Nevitt S.J. et al. Lamotrigine versus carbamazepine monotherapy for epilepsy: An individual participant data review // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd, 2018. Vol. 2018, № 6.
194. Brodie M.J. et al. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy // *Neurology*. Neurology, 2007. Vol. 68, № 6. P. 402–408.
195. Trinka E. et al. KOMET: An unblinded, randomised, two parallelgroup, stratified trial comparing the effectiveness of levetiracetam with controlled-release carbamazepine and extended-release sodium valproate as monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. BMJ Publishing Group, 2013. Vol. 84, № 10. P. 1138–1147.
196. Marson A. et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: An unblinded randomised controlled trial // *Lancet*. 2007. Vol. 369. P. 1016–1026.
197. Glauser T. et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes // *Epilepsia*. Epilepsia, 2013. Vol. 54, № 3. P. 551–563.
198. Brigo F. et al. Clonazepam monotherapy for treating people with newly diagnosed epilepsy // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd, 2019. Vol. 2019, № 11.
199. Liu J., Wang L.N., Wang Y.P. Topiramate monotherapy for juvenile myoclonic epilepsy // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd, 2017. Vol. 2017, № 4.
200. Bodalia P.N. et al. Comparative efficacy and tolerability of anti-epileptic drugs for refractory focal epilepsy: Systematic review and network meta-analysis reveals the need for long term comparator trials // *Br. J. Clin. Pharmacol.* Br J Clin Pharmacol, 2013. Vol. 76, № 5. P. 649–667.
201. Ma J., Huang S., You C. Adjunctive brivaracetam for patients with refractory partial seizures: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials // *Epilepsy Res.* Elsevier, 2015. Vol. 114. P. 59–65.
202. French J.A. et al. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: Results of randomized global phase III study 305 // *Epilepsia*. Epilepsia, 2013. Vol. 54, № 1. P. 117–125.
203. Elger C. et al. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III study // *Epilepsia*. Epilepsia, 2009. Vol. 50, № 3. P. 454–463.
204. Song L. et al. Clonazepam add-on therapy for drug-resistant epilepsy // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd, 2020. Vol. 2020, № 4.
205. Colleran N., O Connor T., O'Brien J.J. Anti epileptic drug trials for patients with drug resistant idiopathic generalised epilepsy: A meta-analysis // *Seizure*. W.B. Saunders Ltd,

2017. Vol. 51. P. 145–156.
206. Marson A. et al. The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of valproate versus levetiracetam for newly diagnosed generalised and unclassifiable epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial // *Lancet*. Elsevier B.V., 2021. Vol. 397, № 10282. P. 1375–1386.
  207. Booth D., Evans D.J. Anticonvulsants for neonates with seizures // *Cochrane Database Syst. Rev.* Wiley, 2004. № 4.
  208. Ijff D.M., Aldenkamp A.P. Cognitive side-effects of antiepileptic drugs in children // *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V., 2013. Vol. 111. P. 707–718.
  209. Bensch J. et al. A Double-blind Study of Clonazepam in the Treatment of Therapy-resistant Epilepsy in Children // *Dev. Med. Child Neurol*. Dev Med Child Neurol, 1977. Vol. 19, № 3. P. 335–342.
  210. Guerreiro M.M. et al. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in children and adolescents with epilepsy // *Epilepsy Res*. Epilepsy Res, 1997. Vol. 27, № 3. P. 205–213.
  211. Wheless J.W. et al. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007 // *Epileptic Disord*. Epileptic Disord, 2007. Vol. 9, № 4. P. 353–412.
  212. Glauser T.A. et al. Double-blind placebo-controlled trial of adjunctive levetiracetam in pediatric partial seizures // *Neurology*. Neurology, 2006. Vol. 66, № 11. P. 1654–1660.
  213. Rosenfeld W.E. et al. Levetiracetam as add-on therapy for idiopathic generalized epilepsy syndromes with onset during adolescence: Analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled studies // *Epilepsy Res*. Epilepsy Res, 2009. Vol. 85, № 1. P. 72–80.
  214. Ohtsuka Y. et al. Rufinamide as an adjunctive therapy for Lennox-Gastaut syndrome: A randomized double-blind placebo-controlled trial in Japan // *Epilepsy Res*. Elsevier B.V., 2014. Vol. 108, № 9. P. 1627–1636.
  215. Glauser A.T. et al. Topiramate monotherapy in newly diagnosed epilepsy in children and adolescents // *J. Child Neurol*. J Child Neurol, 2007. Vol. 22, № 6. P. 693–699.
  216. Sachdeo R.C. et al. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome // *Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins, 1999. Vol. 52, № 9. P. 1882–1887.
  217. Frank L.M. et al. Lamictal (lamotrigine) monotherapy for typical absence seizures in children // *Epilepsia*. Lippincott Williams and Wilkins, 1999. Vol. 40, № 7. P. 973–979.
  218. Duchowny M. et al. A placebo-controlled trial of lamotrigine add-on therapy for partial seizures in children // *Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins, 1999. Vol. 53, № 8. P. 1724–1731.
  219. Trevathan E. et al. Lamotrigine adjunctive therapy among children and adolescents with primary generalized tonic-clonic seizures // *Pediatrics*. Pediatrics, 2006. Vol. 118, № 2.
  220. Motte J. et al. Lamotrigine for Generalized Seizures Associated with the Lennox–Gastaut Syndrome // *N. Engl. J. Med*. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS), 1997. Vol. 337, № 25. P. 1807–1812.
  221. Rosati A. et al. Comparative efficacy of antiepileptic drugs in children and adolescents: A network meta-analysis // *Epilepsia*. Blackwell Publishing Inc., 2018. Vol. 59, № 2. P. 297–314.
  222. Guerrini R. et al. A randomized phase III trial of adjunctive zonisamide in pediatric patients with partial epilepsy // *Epilepsia*. Epilepsia, 2013. Vol. 54, № 8. P. 1473–1480.
  223. Brigo F., Igwe S.C. Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd, 2017. Vol. 2017, № 2.
  224. Kelley S.A., Kossoff E.H. Doose syndrome (myoclonic-astatic epilepsy): 40 years of progress // *Developmental Medicine and Child Neurology*. Dev Med Child Neurol, 2010. Vol. 52, № 11. P. 988–993.
  225. Wallace S.J. Myoclonus and epilepsy in childhood: A review of treatment with valproate,

- ethosuximide, lamotrigine and zonisamide // *Epilepsy Res.* *Epilepsy Res*, 1998. Vol. 29, № 2. P. 147–154.
226. Krauss G.L. et al. Randomized phase III study 306 Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures // *Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins, 2012. Vol. 78, № 18. P. 1408–1415.
227. French J.A. et al. Perampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy // *Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins, 2015. Vol. 85, № 11. P. 950–957.
228. Fogarasi A. et al. Open-label study to investigate the safety and efficacy of adjunctive perampanel in pediatric patients (4 to <12 years) with inadequately controlled focal seizures or generalized tonic-clonic seizures // *Epilepsia*. Blackwell Publishing Inc., 2020. Vol. 61, № 1. P. 125–137.
229. Chung S. et al. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: A randomized controlled trial // *Epilepsia*. *Epilepsia*, 2010. Vol. 51, № 6. P. 958–967.
230. Chadwick D.W. et al. A double-blind trial of gabapentin monotherapy for newly diagnosed partial seizures // *Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins, 1998. Vol. 51, № 5. P. 1282–1288.
231. Panebianco M. et al. Gabapentin add-on treatment for drug-resistant focal epilepsy // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd, 2018. Vol. 2018, № 10.
232. Klein P. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of adjunctive brivaracetam in adult patients with uncontrolled partial-onset seizures // *Epilepsia*. Blackwell Publishing Inc., 2015. Vol. 56, № 12. P. 1890–1898.
233. Bresnahan R. et al. Clobazam add-on therapy for drug-resistant epilepsy // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd, 2019. Vol. 2019, № 10.
234. Ng Y.T. et al. Randomized, phase III study results of clobazam in Lennox-Gastaut syndrome // *Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins, 2011. Vol. 77, № 15. P. 1473–1481.
235. Jain P. et al. Efficacy and safety of anti-epileptic drugs in patients with active convulsive seizures when no IV access is available: Systematic review and meta-analysis // *Epilepsy Research*. Elsevier B.V., 2016. Vol. 122. P. 47–55.
236. McMullan J. et al. Midazolam versus Diazepam for the treatment of status Epilepticus in children and young adults: A meta-analysis // *Acad. Emerg. Med.* *Acad Emerg Med*, 2010. Vol. 17, № 6. P. 575–582.
237. Pavlidou E., Tzitiviridou M., Panteliadis C. Effectiveness of intermittent diazepam prophylaxis in febrile seizures: Long-term prospective controlled study // *J. Child Neurol.* *J Child Neurol*, 2006. Vol. 21, № 12. P. 1036–1040.
238. McIntyre J. et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: A randomised controlled trial // *Lancet*. Elsevier B.V., 2005. Vol. 366, № 9481. P. 205–210.
239. French J.A. et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study // *Lancet*. Lancet Publishing Group, 2016. Vol. 388, № 10056. P. 2153–2163.
240. Li S. et al. Prednisolone/prednisone as adrenocorticotrophic hormone alternative for infantile spasms: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Developmental Medicine and Child Neurology*. Blackwell Publishing Ltd, 2020. Vol. 62, № 5. P. 575–580.
241. Rajpurohit M. et al. Safety, Feasibility and Effectiveness of Pulse Methylprednisolone Therapy in Comparison with Intramuscular Adrenocorticotrophic Hormone in Children with West Syndrome // *Indian J. Pediatr.* Springer, 2020.
242. Haberlandt E. et al. Adrenocorticotrophic Hormone versus Pulsatile Dexamethasone in the Treatment of Infantile Epilepsy Syndromes // *Pediatr. Neurol.* *Pediatr Neurol*, 2010. Vol.

- 42, № 1. P. 21–27.
243. Chiron C. et al. Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis // *Epilepsy Res.* Epilepsy Res, 1997. Vol. 26, № 2. P. 389–395.
  244. Mehta V. et al. Corticosteroids including ACTH for childhood epilepsy other than epileptic spasms // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley and Sons Ltd, 2015. Vol. 2015, № 6.
  245. de Vries E.E. et al. Inflammatory mediators in human epilepsy: A systematic review and meta-analysis // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* Elsevier Ltd, 2016. Vol. 63. P. 177–190.
  246. Van Den Munckhof B. et al. Treatment of electrical status epilepticus in sleep: A pooled analysis of 575 cases // *Epilepsia.* Blackwell Publishing Inc., 2015. Vol. 56, № 11. P. 1738–1746.
  247. Hon K.L., Leung A.K.C., Torres A.R. Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES): An Overview of Treatment and Recent Patents // *Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov.* Bentham Science Publishers Ltd., 2018. Vol. 12, № 2. P. 128–135.
  248. Gaspard N. et al. New-onset refractory status epilepticus // *Neurology.* Lippincott Williams and Wilkins, 2015. Vol. 85, № 18. P. 1604–1613.
  249. Nabbout R. et al. Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES) // *Epilepsia.* Epilepsia, 2010. Vol. 51, № 10. P. 2033–2037.
  250. Gogou M. et al. Clinical Applications of Intravenous Immunoglobulins in Child Neurology // *Curr. Pharm. Biotechnol.* Bentham Science Publishers Ltd., 2017. Vol. 18, № 8.
  251. Rezaei S. et al. Short-term and long-term efficacy of classical ketogenic diet and modified Atkins diet in children and adolescents with epilepsy: A systematic review and meta-analysis // *Nutritional Neuroscience.* Taylor and Francis Ltd., 2019. Vol. 22, № 5. P. 317–334.
  252. Englot D.J., Chang E.F., Auguste K.I. Vagus nerve stimulation for epilepsy: A meta-analysis of efficacy and predictors of response - A review // *Journal of Neurosurgery. J Neurosurg,* 2011. Vol. 115, № 6. P. 1248–1255.
  253. Maragkos G.A. et al. Quality of Life after Epilepsy Surgery in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Clinical Neurosurgery.* Oxford University Press, 2019. Vol. 85, № 6. P. 741–749.
  254. Thomas S. V., Syam U., Devi J.S. Predictors of seizures during pregnancy in women with epilepsy // *Epilepsia.* Epilepsia, 2012. Vol. 53, № 5.
  255. Vajda F.J.E. et al. Seizure control in antiepileptic drug-treated pregnancy // *Epilepsia.* Blackwell Publishing Inc., 2008. Vol. 49, № 1. P. 172–176.
  256. Battino D. et al. Seizure control and treatment changes in pregnancy: Observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry // *Epilepsia.* Epilepsia, 2013. Vol. 54, № 9. P. 1621–1627.
  257. Hiilesmaa V.K., Teramo K.A. Fetal and Maternal Risks with Seizures // *Epilepsy in Women.* John Wiley and Sons, 2013. P. 115–127.
  258. Edey S., Moran N., Nashef L. SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy // *Epilepsia.* Blackwell Publishing Inc., 2014. Vol. 55, № 7.
  259. EURAP - International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy [Electronic resource]. URL: <https://eurapinternational.org/> (accessed: 30.05.2021).
  260. Tomson T., Battino D., Perucca E. Teratogenicity of antiepileptic drugs // *Current Opinion in Neurology.* Lippincott Williams and Wilkins, 2019. Vol. 32, № 2. P. 246–252.
  261. Авакян Г.Н. et al. Ограничения использования вальпроевой кислоты у девочек и женщин: расширение противопоказаний в инструкции по медицинскому применению, основанное на данных реальной клинической практики // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния. Общество с ограниченной ответственностью «Ирбис»,*



2019. Vol. 11, № 2.
262. Blotière P.O. et al. Risks of 23 specific malformations associated with prenatal exposure to 10 antiepileptic drugs // *Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins, 2019. Vol. 93, № 2. P. E167–E180.
263. Tomson T. et al. Executive Summary: Management of epilepsy in pregnancy: A report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy // *Epilepsia*. Blackwell Publishing Inc., 2019. Vol. 60, № 12. P. 2343–2345.
264. Карлов В.А., Бурд С.Г., Михаловска-Карлова Е.П. Современность и эпилепсия. Современные и биоэтические аспекты эпилепсии. // *Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин*. Руководство для врачей. . Второе издание. / ed. Карлов В.А. Москва: Издательство БИНОМ, 2019. P. 868–891.
265. Власов П.Н. Применение противосудорожных препаратов во время беременности // *Фармакотерапия отдельных состояний при беременности* / ed. Володин Н.Н., Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К. Москва: Миклош, 2012. P. 127–137.
266. Карлов В.А. et al. Эпилепсия и беременность // *Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин*. Второе издание / ed. Карлов В.А. Москва: Издательство БИНОМ, 2019. P. 672–690.
267. Pariente G. et al. Pregnancy Outcomes Following In Utero Exposure to Lamotrigine: A Systematic Review and Meta-Analysis // *CNS Drugs*. Adis, 2017. Vol. 31, № 6. P. 439–450.
268. Veroniki A.A. et al. Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: A systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes // *BMC Med*. BioMed Central Ltd., 2017. Vol. 15, № 1.
269. Morrow J.I. et al. Folic acid use and major congenital malformations in offspring of women with epilepsy: A prospective study from the UK Epilepsy and pregnancy register // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2009. Vol. 80, № 5. P. 506–511.
270. Tomson T. et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry // *Lancet Neurol*. Lancet Publishing Group, 2018. Vol. 17, № 6. P. 530–538.
271. Meador K.J. et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): A prospective observational study // *Lancet Neurol*. Lancet Neurol, 2013. Vol. 12, № 3. P. 244–252.
272. Özkara Ç. et al. Surgical outcome of epilepsy patients evaluated with a noninvasive protocol // *Epilepsia*. Lippincott Williams and Wilkins, 2000. Vol. 41, № SUPPL. 4.
273. Jette N., Reid A.Y., Wiebe S. Surgical management of epilepsy // *CMAJ*. Canadian Medical Association, 2014. Vol. 186, № 13. P. 997–1004.
274. Wiebe S., Jette N. Pharmacoresistance and the role of surgery in difficult to treat epilepsy // *Nat. Rev. Neurol*. Nat Rev Neurol, 2012. Vol. 8, № 12. P. 669–677.
275. Spencer S., Huh L. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children // *Lancet Neurol*. Lancet Neurol, 2008. Vol. 7, № 6. P. 525–537.
276. Spencer S.S. et al. Health-related quality of life over time since resective epilepsy surgery // *Ann. Neurol*. Ann Neurol, 2007. Vol. 62, № 4. P. 327–334.
277. Ryvlin P., Cross J.H., Rheims S. Epilepsy surgery in children and adults // *Lancet Neurol*. Lancet Publishing Group, 2014. Vol. 13, № 11. P. 1114–1126.
278. Velasco A.L. et al. Electrical stimulation of the hippocampal epileptic foci for seizure control: A double-blind, long-term follow-up study // *Epilepsia*. Epilepsia, 2007. Vol. 48, № 10. P. 1895–1903.
279. Neligan A. et al. A survey of adult and pediatric epilepsy surgery in the United Kingdom // *Epilepsia*. Epilepsia, 2013. Vol. 54, № 5.
280. NIEMEYER P. The transventricular amygdalohippocampectomy in temporal lobe epilepsy // *Temporal lobe epilepsy*. Charles C Thomas, 1958. P. 461–482.

281. Vakharia V.N. et al. Getting the best outcomes from epilepsy surgery // *Ann. Neurol.* John Wiley and Sons Inc., 2018. Vol. 83, № 4. P. 676–690.
282. Crandall P.H. Standard en bloc anterior temporal lobectomy // *Surgery for epilepsy.* Blackwell Scientific Publications, Boston, 1991. P. 118–129.
283. Wyler A.R. Anterior temporal lobectomy // *Surg. Neurol.* Surg Neurol, 2000. Vol. 54, № 5. P. 341–345.
284. Wen H.T. et al. Microsurgical anatomy of the temporal lobe: Part 1: Mesial temporal lobe anatomy and its vascular relationships as applied to amygdalohippocampectomy // *Neurosurgery.* Lippincott Williams and Wilkins, 1999. Vol. 45, № 3. P. 549–592.
285. Spencer D.D. et al. Access to the posterior medial temporal lobe structures in the surgical treatment of temporal lobe epilepsy // *Neurosurgery.* Neurosurgery, 1984. Vol. 15, № 5. P. 667–671.
286. Noachtar S., Borggraefe I. Epilepsy surgery: A critical review // *Epilepsy Behav.* Epilepsy Behav, 2009. Vol. 15, № 1. P. 66–72.
287. Connor D.E. et al. Vagal nerve stimulation for the treatment of medically refractory epilepsy: A review of the current literature // *Neurosurg. Focus.* Neurosurg Focus, 2012. Vol. 32, № 3.
288. Morris G.L. et al. Evidence-based guideline update: Vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: Report of the guideline development subcommittee of the american academy of neurology // *Neurology.* Neurology, 2013. Vol. 81, № 16. P. 1453–1459.
289. Manuals «VNS Therapy «Healthcare Professionals, on VNS Therapy for Epilepsy | Cyberonics US [Electronic resource]. URL: [https://dynamic.cyberonics.com/manuals/index\\_iframe\\_test.asp?lang=English-US](https://dynamic.cyberonics.com/manuals/index_iframe_test.asp?lang=English-US) (accessed: 30.05.2021).
290. Josephson C.B. et al. Systematic review and meta-analysis of standard vs selective temporal lobe epilepsy surgery // *Neurology.* Neurology, 2013. Vol. 80, № 18. P. 1669–1676.
291. Morrell F., Whisler W.W., Bleck T.P. Multiple subpial transection: A new approach to the surgical treatment of focal epilepsy // *J. Neurosurg.* J Neurosurg, 1989. Vol. 70, № 2. P. 231–239.
292. Spencer S.S. et al. Multiple subpial transection for intractable partial epilepsy: An international meta-analysis // *Epilepsia.* Epilepsia, 2002. Vol. 43, № 2. P. 141–145.
293. Hufnagel A. et al. Multiple subpial transection for control of epileptic seizures: Effectiveness and safety // *Epilepsia.* Epilepsia, 1997. Vol. 38, № 6. P. 678–688.
294. Gates J.R. et al. Response of Multiple Seizure Types to Corpus Callosum Section // *Epilepsia.* Epilepsia, 1987. Vol. 28, № 1. P. 28–34.
295. Wilson D.H., Reeves A.G., Gazzaniga M.S. “Central” commissurotomy for intractable generalized epilepsy: Series two // *Neurology.* Neurology, 1982. Vol. 32, № 7. P. 687–697.
296. Wyllie E. Catastrophic epilepsy in infants and children: Identification of surgical candidates // *Epileptic Disord.* Epileptic Disord, 1999. Vol. 1, № 4. P. 261–264.
297. Carreño M. et al. Intractable epilepsy in vascular congenital hemiparesis: Clinical features and surgical options // *Neurology.* Lippincott Williams and Wilkins, 2002. Vol. 59, № 1. P. 129–131.
298. González-Martínez J.A. et al. Hemispherectomy for catastrophic epilepsy in infants // *Epilepsia.* Epilepsia, 2005. Vol. 46, № 9. P. 1518–1525.
299. Elsharkawy A.E. et al. Outcome of extratemporal epilepsy surgery experience of a single center // *Neurosurgery.* Neurosurgery, 2008. Vol. 63, № 3. P. 516–525.
300. Крылов В.В. Хирургия эпилепсии. АБВ-пресс, 2019.
301. Bauer S., Hamer H.M. Extratemporal epilepsies // *Handbook of Clinical Neurology.* Elsevier B.V., 2012. Vol. 107. P. 241–256.
302. Greiner H.M. et al. Preresection intraoperative electrocorticography (ECoG) abnormalities predict seizure-onset zone and outcome in pediatric epilepsy surgery // *Epilepsia.* Blackwell Publishing Inc., 2016. Vol. 57, № 4. P. 582–589.

303. Kaufmann E. et al. European Expert Opinion on ANT-DBS therapy for patients with drug-resistant epilepsy (a Delphi consensus) // *Seizure*. W.B. Saunders Ltd, 2020. Vol. 81. P. 201–209.
304. Salanova V. et al. Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy // *Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins, 2015. Vol. 84, № 10. P. 1017–1025.
305. Parent M., Parent A. Single-axon tracing and three-dimensional reconstruction of centre médian-parafascicular thalamic neurons in primates // *J. Comp. Neurol. J Comp Neurol*, 2005. Vol. 481, № 1. P. 127–144.
306. Handforth A., DeSalles A.A.F., Krahl S.E. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus as adjunct treatment for refractory epilepsy // *Epilepsia*. Epilepsia, 2006. Vol. 47, № 7. P. 1239–1241.
307. Wellmer J., Voges J., Parpaley Y. Lesion guided radiofrequency thermocoagulation (L-RFTC) for hypothalamic hamartomas, nodular heterotopias and cortical dysplasias: Review and perspective // *Seizure*. W.B. Saunders Ltd, 2016. Vol. 41. P. 206–210.
308. Kameyama S. et al. MRI-guided stereotactic radiofrequency thermocoagulation for 100 hypothalamic hamartomas // *J. Neurosurg. American Association of Neurological Surgeons*, 2016. Vol. 124, № 5. P. 1503–1512.
309. Catenoix H. et al. SEEG-guided thermocoagulations: A palliative treatment of nonoperable partial epilepsies // *Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins, 2008. Vol. 71, № 21. P. 1719–1726.
310. Gopinath S. et al. Seizure outcome following primary motor cortex-sparing resective surgery for perirolandic focal cortical dysplasia // *Int. J. Surg. Elsevier Ltd*, 2016. Vol. 36, № Pt B. P. 466–476.
311. Mula M., Sander J.W. Current and emerging drug therapies for the treatment of depression in adults with epilepsy // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. Taylor and Francis Ltd, 2019. Vol. 20, № 1. P. 41–45.
312. Orjuela-Rojas J.M. et al. Treatment of depression in patients with temporal lobe epilepsy: A pilot study of cognitive behavioral therapy vs. selective serotonin reuptake inhibitors // *Epilepsy Behav. Academic Press Inc.*, 2015. Vol. 51. P. 176–181.
313. Li W., Ma D. A randomized controlled trial to evaluate the efficacy of paroxetine and doxepin in treating epileptic patients with depression // *Zhong Linch Kangfu*. 2005. Vol. 9. P. 20–21.
314. Hovorka J., Herman E., Nemcová I. Treatment of interictal depression with citalopram in patients with epilepsy // *Epilepsy Behav. Epilepsy Behav*, 2000. Vol. 1, № 6. P. 444–447.
315. Specchio L.M. et al. Citalopram as treatment of depression in patients with epilepsy // *Clin. Neuropharmacol. Clin Neuropharmacol*, 2004. Vol. 27, № 3. P. 133–136.
316. Kühn K.U. et al. Antidepressive treatment in patients with temporal lobe epilepsy and major depression: A prospective study with three different antidepressants // *Epilepsy Behav. Academic Press Inc.*, 2003. Vol. 4, № 6. P. 674–679.
317. Gilliam F.G. et al. A Trial of Sertraline or Cognitive Behavior Therapy for Depression in Epilepsy // *Ann. Neurol. John Wiley and Sons Inc.*, 2019. Vol. 86, № 4. P. 552–560.
318. Kanner A.M., Kozak A.M., Frey M. The use of sertraline in patients with epilepsy: Is it safe? // *Epilepsy Behav. Epilepsy Behav*, 2000. Vol. 1, № 2. P. 100–105.
319. Zhu S.Q., Luo L.J., YaX G. Short-Term efficacy of venlafaxine treating the depression in epilepsy patients // *Chin J Rehabil*. 2004. Vol. 19. P. 101.
320. Robertson M.M., Trimble M.R. The treatment of depression in patients with epilepsy A double-blind trial // *J. Affect. Disord. J Affect Disord*, 1985. Vol. 9, № 2. P. 127–136.
321. Alper K. et al. Seizure Incidence in Psychopharmacological Clinical Trials: An Analysis of Food and Drug Administration (FDA) Summary Basis of Approval Reports // *Biol. Psychiatry. Biol Psychiatry*, 2007. Vol. 62, № 4. P. 345–354.
322. Italiano D., Spina E., De Leon J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions

- between antiepileptics and antidepressants // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. Informa Healthcare*, 2014. Vol. 10, № 11. P. 1457–1489.
323. Unterecker S. et al. Interaction of valproic acid and the antidepressant drugs doxepin and venlafaxine: Analysis of therapeutic drug monitoring data under naturalistic conditions // *Int. Clin. Psychopharmacol.* Lippincott Williams and Wilkins, 2014. Vol. 29, № 4. P. 206–211.
324. Hemeryck A., Belpaire F. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Cytochrome P-450 Mediated Drug-Drug Interactions: An Update // *Curr. Drug Metab.* Bentham Science Publishers Ltd., 2002. Vol. 3, № 1. P. 13–37.
325. Berigan T., Harazin J. A sertraline/valproic acid drug interaction // *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* Martin Dunitz Ltd, 1999. Vol. 3, № 4. P. 287–288.
326. Macrodimitris S. et al. Group cognitive-behavioral therapy for patients with epilepsy and comorbid depression and anxiety // *Epilepsy Behav.* Epilepsy Behav, 2011. Vol. 11, № 1. P. 83–88.
327. Gandy M. et al. A feasibility trial of an Internet-delivered and transdiagnostic cognitive behavioral therapy treatment program for anxiety, depression, and disability among adults with epilepsy // *Epilepsia.* Blackwell Publishing Inc., 2016. Vol. 57, № 11. P. 1887–1896.
328. Mula M. Pharmacological treatment of anxiety disorders in adults with epilepsy // *Expert Opin. Pharmacother.* Taylor and Francis Ltd, 2018. Vol. 19, № 17. P. 1867–1874.
329. Mula M. Treatment of anxiety disorders in epilepsy: An evidence-based approach // *Epilepsia.* Epilepsia, 2013. Vol. 54, № SUPPL. 1. P. 13–18.
330. Sepúlveda C. et al. Palliative care: The world health organization's global perspective // *J. Pain Symptom Manage.* Elsevier Inc., 2002. Vol. 24, № 2. P. 91–96.
331. Pastrana T. et al. A matter of definition - Key elements identified in a discourse analysis of definitions of palliative care // *Palliat. Med.* Palliat Med, 2008. Vol. 22, № 3. P. 222–232.
332. Fraser L.K. et al. Rising national prevalence of life-limiting conditions in children in England // *Pediatrics.* Pediatrics, 2012. Vol. 129, № 4.
333. Hain R. et al. Paediatric palliative care: Development and pilot study of a "Directory" of life-limiting conditions // *BMC Palliat. Care.* BMC Palliat Care, 2013. Vol. 12, № 1.
334. Вишняков Н.И. et al. Медико-социальные проблемы хосписов в педиатрической практике Санкт-Петербурга // *Педиатр. Общество с ограниченной ответственностью «Эко-Вектор»*, 2014. Vol. 5, № 1.
335. Dallas J., Englot D.J., Naftel R.P. Neurosurgical approaches to pediatric epilepsy: Indications, techniques, and outcomes of common surgical procedures // *Seizure.* W.B. Saunders Ltd, 2020. Vol. 77. P. 76–85.
336. Лебедев К.Э., Маматханов М.Р. Показания и общие принципы хирургического лечения эпилепсии (обзор) // *Нейрохирургия и неврология детского возраста. Федеральное государственное учреждение " Российский научно-исследовательский ...*, 2016. № 2. P. 66–78.
337. Glauser T. et al. Evidence-based guideline: Treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: Report of the guideline committee of the American epilepsy society // *Epilepsy Currents.* American Epilepsy Society, 2016. Vol. 16, № 1. P. 48–61.
338. Vancampfort D., Ward P.B., Stubbs B. Physical fitness levels and moderators in people with epilepsy: A systematic review and meta-analysis // *Epilepsy Behav.* Academic Press Inc., 2019. Vol. 99.
339. Vancampfort D., Ward P.B., Stubbs B. Physical activity and sedentary levels among people living with epilepsy: A systematic review and meta-analysis // *Epilepsy Behav.* Academic Press Inc., 2019. Vol. 99.
340. Deng B.W. et al. A Meta-analysis of the Effectiveness of Acupuncture in the Treatment of Epilepsy // *Zhen ci yan jiu = Acupunct. Res. NLM (Medline)*, 2018. Vol. 43, № 4. P. 263–268.
341. Nakken K.O., Brodtkorb E., Koht J. Epilepsi og rehabilitering // *Tidsskr. Den Nor.*

- legeforening. 2007.
342. Helde G. et al. An easily performed group education programme for patients with uncontrolled epilepsy - A pilot study // *Seizure*. W.B. Saunders Ltd, 2003. Vol. 12, № 7. P. 497–501.
  343. Helde G. et al. A structured, nurse-led intervention program improves quality of life in patients with epilepsy: A randomized, controlled trial // *Epilepsy Behav.* *Epilepsy Behav*, 2005. Vol. 7, № 3. P. 451–457.
  344. Michaelis R. et al. Psychological treatments for people with epilepsy // *Cochrane Database Syst. Rev.* John Wiley and Sons Ltd, 2017. Vol. 2017, № 10.
  345. Haut S.R., Gursky J.M., Privitera M. Behavioral interventions in epilepsy // *Curr. Opin. Neurol.* Lippincott Williams and Wilkins, 2019. Vol. 32, № 2. P. 227–236.
  346. The Lancet. Epilepsy prevention: an urgent global unmet need // *Lancet*. Lancet Publishing Group, 2019. Vol. 393, № 10191. P. 2564.
  347. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 1404н “Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при парциальной эпилепсии (фаза диагностики и подбора терапии)” [Electronic resource]. URL: <https://minzdrav.gov.ru/documents/8345-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-24-dekabrya-2012-g-1404n-ob-utverzhdanii-standarta-pervichnoy-mediko-sanitarnoy-pomoschi-pri-partzialnoy-epilepsii-faza-diagnostiki-i-podbora-terapii> (accessed: 30.05.2021).
  348. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 1439н “Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при генерализованной эпилепсии” [Electronic resource]. URL: <https://minzdrav.gov.ru/documents/8348-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-24-dekabrya-2012-g-1439n-ob-utverzhdanii-standarta-pervichnoy-mediko-sanitarnoy-pomoschi-pri-generalizovannoy-epilepsii> (accessed: 30.05.2021).
  349. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 1541н “Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при эпилепсии” [Electronic resource]. URL: <https://minzdrav.gov.ru/documents/8941-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-24-dekabrya-2012-g-1541n-ob-utverzhdanii-standarta-spetsializirovannoy-meditsinskoj-pomoschi-pri-epilepsii>.
  350. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 05.07.2016 № 468н “Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при судорогах, эпилепсии, эпилептическом статусе” [Electronic resource]. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201607180038>.
  351. Приказ Минздрава России от 10.12.2013 № 916н «О перечне видов высокотехнологичной медицинской помощи» [Electronic resource]. URL: <https://minjust.consultant.ru/documents/8516>.
  352. Labiner D.M. et al. Essential services, personnel, and facilities in specialized epilepsy centers-Revised 2010 guidelines // *Epilepsia*. *Epilepsia*, 2010. Vol. 51, № 11. P. 2322–2333.

#### **Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций**

**Айвазян Сергей Оганесович**, к.м.н, доцент кафедры неврологии детского возраста ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава РФ, ведущий научный сотрудник Научно-практического центра медицинской помощи детям ДЗМ

**Акжигитов Ренат Гайясович**, к.м.н., заместитель директора ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр имени З.П. Соловьева» Департамента здравоохранения города Москвы.

**Алферова Вера Вадимовна**, д.м.н., ведущий научный сотрудник кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, член президиума Всероссийского общества неврологов.

**Бадалян Оганес Левонович**, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Базилевич Сергей Николаевич**, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней «Военно-медицинской академии им С.М. Кирова»

**Батышева Татьяна Тимофеевна**, д.м.н., профессор, Главный внештатный детский специалист невролог, Директор ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии ДЗМ»

**Белкин Андрей Августович**, д.м.н., профессор кафедры физической и реабилитационной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор ООО «Клинический институт мозга», профессор, главный внештатный специалист УрФО РФ по медицинской реабилитации

**Белоусова Елена Дмитриевна**, д.м.н., профессор ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая отделом психоневрологии и эпилептологии ОСП Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева

**Бурд Сергей Георгиевич**, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Власов Павел Николаевич**, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации,

член президиума Всероссийского общества неврологов, член экспертного совета Российской противэпилептической лиги.

**Гехт Алла Борисовна**, д.м.н., профессор, директор ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр имени З.П. Соловьева» Департамента здравоохранения города Москвы, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, член президиума Национальной ассоциации по борьбе с инсультом, ученый секретарь Всероссийского общества неврологов.

**Григорьева Елена Владимировна**, д.м.н., ассистент кафедры лучевой диагностики, заведующая отделением лучевой диагностики КМЦ ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Гузева Валентина Ивановна**, д.м.н., профессор, член-корреспондент Российской Академии Естествознания, заведующая кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный детский специалист Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Гузева Виктория Валентиновна**, д.м.н., доцент, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Гузева Оксана Валентиновна**, д.м.н., доцент, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Гуляева Наталия Валерьевна**, д.б.н., профессор, заведующий лабораторией функциональной биохимии нервной системы Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, заведующая отделом изучения нейробиологических механизмов пограничных психических расстройств ГБУЗ НПЦ им. З.П.Соловьева ДЗМ

**Гусев Евгений Иванович**, д.м.н., академик РАН, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, президент Национальной Ассоциации по борьбе с инсультом, президент Всероссийского общества неврологов.

**Дадали Елена Леонидовна**, д.м.н., профессор, заведующая Научно-консультативным отделением ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»

**Дмитренко Диана Викторовна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, руководитель неврологического центра университетской клиники ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого.

**Ермоленко Наталия Александровна**, врач-невролог, д.м.н.

**Жидкова Ирина Александровна**, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации, член президиума Всероссийского общества неврологов, член экспертного совета Российской противоэпилептической лиги.

**Журавлев Дмитрий Викторович**, к.м.н., научный сотрудник ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр имени З.П. Соловьева» Департамента здравоохранения города Москвы

**Заваденко Николай Николаевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Зинчук Михаил Сергеевич**, к.м.н., ведущий научный сотрудник ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр имени З.П. Соловьева» Департамента здравоохранения города Москвы

**Иванова Галина Евгеньевна**, д.м.н., профессор, главный специалист по медицинской реабилитации Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой медицинской реабилитации ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель президиума Общероссийской общественной организации содействия развитию медицинской реабилитологии «Союз реабилитологов России», руководитель НИЦ медицинской реабилитации ФГУ ФЦМН ФМБА России

**Каймовский Игорь Леопольдович**, к.м.н., заведующий Межотделением пароксизмальных состояний ГКБ им В.М.Буянова, ведущий научный сотрудник ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр имени З.П. Соловьева» Департамента здравоохранения города Москвы



**Карлов Владимир Алексеевич**, д.м.н., член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ, профессор кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации, президент Российской противоэпилептической лиги

**Ковалева Ирина Юрьевна**, к.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Комольцев Илья Геральдович**, невролог, научный сотрудник ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр имени З.П. Соловьева» Департамента здравоохранения города Москвы

**Крылов Владимир Викторович**, д.м.н., академик РАН, главный внештатный специалист по нейрохирургии Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор клинического медицинского центра Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова.

**Кустов Георгий Владимирович**, психиатр, научный сотрудник ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр имени З.П. Соловьева» Департамента здравоохранения города Москвы

**Куцев Сергей Иванович** – д.м.н., член-корреспондент РАН, директор ФГБНУ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, заведующий кафедрой молекулярной и клеточной генетики ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный специалист по медицинской генетике Минздрава России, председатель Этического Комитета Минздрава России, президент Ассоциации медицинских генетиков России.

**Лебедева Анна Валерьяновна**, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, член президиума Всероссийского общества неврологов, член Российской противоэпилептической лиги.

**Литвиненко Игорь Вячеславович**, д.м.н., профессор, главный невролог Министерства обороны Российской Федерации, начальник кафедры нервных болезней им. М.И. Аствацатурова Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

**Мартынов Михаил Юрьевич**, д.м.н., член-корреспондент РАН, главный внештатный специалист по неврологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

Федерации, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, учёный секретарь Всероссийского общества неврологов, член правления Национальной ассоциации по борьбе с инсультом.

**Мельникова Елена Валентиновна**, д.м.н., заместитель главного врача - руководитель регионального сосудистого центра Санкт-петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения "Городская больница № 26", профессор кафедры физических методов лечения и спортивной медицины факультета послевузовского образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», заведующая кафедрой клинической медицины и медицинской реабилитации Частного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», главный внештатный специалист СЗФО РФ по медицинской реабилитации член Президиума общероссийской общественной организации содействия развитию медицинской реабилитологии «Союз реабилитологов России»

**Михайлов Владимир Алексеевич**, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, научный руководитель отделения интегративной терапии больных психоневрологического профиля и отделения экзогенно-органических расстройств и эпилепсии ФГБУ Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Мишина Ирина Алексеевна**, к.м.н., старший научный сотрудник Научно-консультативного отделения ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»

**Можейко Елена Юрьевна**, д.м.н., профессор, главный специалист по медицинской реабилитации Красноярска, зав. кафедрой медицинской реабилитации Крас ГМУ

**Мухин Константин Юрьевич**, д.м.н., профессор, руководитель Института Детской Неврологии и Эпилепсии им. Свт. Луки и Института Детской и Взрослой Неврологии и Эпилепсии им. Свт. Луки.

**Невзорова Диана Владимировна**, к.м.н., главный врач ГКУЗ «Хоспис № 1 им. В.В.Миллионщиковой» Департамента здравоохранения города Москвы, главный внештатный специалист по паллиативной помощи Минздрава России

**Одинак Мирослав Михайлович**, д.м.н., член- корреспондент РАН, заведующий кафедрой нервных болезней Военно-медицинской академии им С.М. Кирова»

**Охрим Инна Владимировна**, к.м.н, доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Павлов Николай Александрович**, к.м.н., ведущий научный сотрудник кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, член президиума Всероссийского общества неврологов.

**Пашнин Евгений Вячеславович**, психиатр, научный сотрудник ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр имени З.П. Соловьева» Департамента здравоохранения города Москвы

**Петрухин Андрей Сергеевич**, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, член Президиума Всероссийского общества неврологов, президент Объединения врачей-эпилептологов и пациентов

**Полевиченко Елена Владимировна**, д.м.н., профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный детский специалист по паллиативной помощи Минздрава России

**Прокопенко Семен Владимирович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней КрасГМУ, главный нейрореабилитолог СФО, научный руководитель службы неврологии и нейрореабилитации ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России

**Прокудин Михаил Юрьевич**, к.м.н., невролог

**Ридер Флора Кирилловна**, к.м.н., ведущий научный сотрудник ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр имени З.П. Соловьева» Департамента здравоохранения города Москвы

**Рудакова Ирина Геннадьевна**, д.м.н., профессор кафедры неврологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского

**Сивакова Наталия Александровна** - кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лечения больных с экзогенно-органическими расстройствами и эпилепсией ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр

психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Синкин Михаил Владимирович**, к.м.н., старший научный сотрудник, руководитель группы нейрофизиологии НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского, заведующий лабораторией инвазивных нейроинтерфейсов ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Супонева Наталья Александровна**, д.м.н., профессор РАН, член-корреспондент РАН, заведующая отделением нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН РАН РФ

**Талыпов Александр Эрнестович**, врач-нейрохирург, д.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского

**Трифонов Игорь Сергеевич**, к.м.н., врач-нейрохирург Университетской клиники ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент кафедры нейрохирургии и нейрореанимации ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Федермессер Анна Константиновна**, руководитель ГБУЗ «Московский многопрофильный центр паллиативной помощи ДЗМ»

**Хатькова Светлана Евгеньевна**, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист-невролог, заведующая отделением медицинской реабилитации взрослых с нарушениями функции центральной и периферической нервной системы НМИЦ ЛРЦ МЗ РФ

**Холин Алексей Александрович**, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики имени академика Бадаляна Л.О. педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Шарков Артем Алексеевич**, врач-невролог, научный сотрудник «Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Щедеркина Инна Олеговна**, к.м.н., руководитель Центра по лечению цереброваскулярной патологии у детей и подростков ГБУЗ «Московская ДГКБ ДЗМ»

**Якунина Ольга Николаевна** – кандидат психологических наук, старший научный сотрудник отделения лечения больных с экзогенно-органическими расстройствами и эпилепсией ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева Министерства здравоохранения Российской Федерации

Все члены рабочей группы заявили об отсутствии финансовой или нематериальной заинтересованности по теме разработанной клинической рекомендации. Член(ы) рабочей группы, сообщившие об обстоятельства, которые могут повлечь за собой конфликт интересов, был(и) исключен(ы) из обсуждения разделов, связанных с областью конфликта интересов.

## Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

### Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- 1.
- 2.
3. ...

**Таблица П1.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

	<b>Расшифровка</b>
	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
	Несравнительные исследования, описание клинического случая
	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

**Таблица П2.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

	<b>Расшифровка</b>
	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

**Таблица ПЗ.** Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

**Порядок обновления клинических рекомендаций.**

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года или при появлении новой информации о тактике ведения пациентов с данным заболеванием. Решение об обновлении принимает МЗ РФ на основе предложений, представленных медицинскими некоммерческими профессиональными организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

**Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата**

**1. Основные нормативно-правовые акты, регулирующие оказание паллиативной медицинской помощи:**

- Федеральный закон "О внесении изменений в Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам оказания паллиативной медицинской помощи" от 06.03.2019 № 18-ФЗ.

- Приказ Минздрава России № 345н, Минтруда России от 31.05.2019 № 372н «Об утверждении положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья».

- Приказ Минздрава России № 348н от 31 мая 2019 года «Об утверждении перечня медицинских изделий, предназначенных для поддержания органов и систем организма человека, предоставляемых для использования на дому».

- Приказ Минздрава России № 505н от 10 июля 2019 года «Об утверждении Порядка передачи от медицинской организации пациенту (его законному представителю) медицинских изделий, предназначенных для поддержания функций органов и систем организма человека, для использования на дому при оказании паллиативной медицинской помощи».

- Приказ МЗ РФ № 831 от 3 октября 2019 года «Об утверждении ведомственной целевой программы «Развитие системы оказания паллиативной медицинской помощи».

2. Инструкция по применению мидазолама.

3. Инструкция по применению сибазона.

4. Основные механизмы действия и способы применения противоэпилептических препараты у взрослых.

Следует учитывать, что у новых и новейших противоэпилептических препаратов инструкции к применению могут обновляться по показаниям, побочным эффектам, дозам и возрастным периодам.

**Бриварацетам**

**Механизм действия.** обратимый и селективный лиганд для синаптических пузырьков 2A (SV2A) в головном мозге. Хотя точная роль данного белка неизвестна, было



показано, что он модулирует экзоцитоз нейротрансмиттеров. Имеет в 25 раз более высокую аффинность, чем левитерацетам.

**Способ применения и дозы.** Внутрь, не разжевывая, запивая водой, независимо от приема пищи. Рекомендуемая начальная доза составляет 50 мг/сутки или 100 мг/сутки по решению лечащего врача, исходя из требуемого противосудорожного эффекта и потенциального побочного действия. Суточная доза делится поровну на два приема утром и вечером. В зависимости от индивидуального ответа и переносимости, доза может быть изменена в пределах от 50 мг/сутки до 200 мг/сутки.

### **Вальпроевая кислота**

**Механизм действия.** Вальпроевая кислота ингибирует вольтаж-зависимые натриевые каналы, блокирует кальциевые каналы Т-типа, а также воздействует на ГАМК-ергическую систему. Полагают, что вальпроевая кислота ингибирует ГАМК-трансаминазу (фермент, расщепляющий ГАМК) и повышает активность декарбоксилазы глутаминовой кислоты (фермент, участвующий в синтезе ГАМК). Вальпроевая кислота увеличивает вызванное ГАМК постсинаптическое ингибирование.

**Способ применения и дозы.** Внутрь начиная с 300-500 мг/сутки (в два приема) с постепенным увеличением на 250-300 мг/неделю до достижения поддерживающей дозы 600 - 3000 мг/сутки. Терапевтическая концентрация в плазме крови — 50-150 мкг/мл. Частота приема — 3 раза в сутки. Целесообразно применение ретардных форм — 1-2 раза в сутки. Вальпроевая кислота ингибирует микросомальные ферменты (цитохромы) печени, поэтому ее применение вызывает увеличение концентрации в крови других противоэпилептических препаратов (фенобарбитала, ламотриджина, карбамазепина).

### **Габапентин**

**Механизм действия.** Ингибирует потенциал-зависимые кальциевые каналы связываясь с альфа-2-дельта субъединицей данного канала, вызывая снижение выброса нейротрансмиттера.

**Способ применения и дозы.** Внутрь по 300 мг 3 раза в сутки в 1-е сутки. Эффективная среднетерапевтическая доза 900-3600 мг/сутки.

### **Зонисамид**

**Механизм действия.** Блокатор потенциал-зависимых натриевых каналов, ингибитор кальциевых каналов Т-типа, блокирует карбоангидразу.

**Способ применения и дозы.** Начальная дозировка при монотерапии 100 мг/сутки (1-2 нед), 200 мг/сут (3-4 нед), 300 мг/сут (4-5 нед) до максимальной суточной дозы 500 мг при необходимости при 2-кратном приеме. В качестве дополнительного средства терапию начинают с 50 мг/сутки.

### **Карбамазепин**

**Механизм действия.** Блокатор потенциалзависимых натриевых каналов.

**Способ применения и дозы.** Перорально начиная с 200 мг/сутки в 1-2 приема с постепенным увеличением на 200 мг/неделю до достижения поддерживающей дозы 600-1200 мг/сутки. Максимальная доза — 1600 мг/сутки. Терапевтическая концентрация в плазме крови — 4-12 мкг/мл. Частота приема — 3 раза в сутки. Целесообразно применение ретардных форм 1-2 раза в сутки.

### **Клоназепам**

**Механизм действия.** Усиливает ингибирующее действие ГАМК.

**Способ применения и дозы.** Перорально начиная с 1 мг (0,5 мг пожилым) обычно на ночь в течение 4 дней, затем постепенно увеличить до поддерживающей дозы 2-6 мг в течение 2-4 нед. Максимальная доза — 20 мг/сут. Терапевтическая концентрация в плазме крови — по 0,02-0,08 мкг/мл. Частота приема — 3 раза в сутки.

### **Лакосамид**

**Механизм действия.** Избирательно усиливает медленную инактивацию потенциалзависимых натриевых каналов, что ведет к стабилизации гипервозбудимых мембран нейронов.

**Способ применения и дозы.** Внутрь в 2 приема — утром и вечером, вне зависимости от времени приема пищи. Стартовая доза составляет 50 мг 2 раза в день. Через 1 нед дозу увеличивают до 100 мг 2 раза в день. С учетом эффективности и переносимости поддерживающую дозу можно увеличить до 150 мг 2 раза в день на 3-й неделе приема до максимальной суточной дозы 400 мг/день (200 мг 2 раза в день) с 4-й недели.

### **Ламотриджин**

**Механизм действия.** Воздействует на вольтаж-зависимые натриевые каналы и блокирует выброс нейротрансмиттеров, в первую очередь глутамата

**Способ применения и дозы.** Начальная доза при монотерапии составляет 25 мг один раз в день, в течение 2 недель; в последующие 2 недели — по 50 мг один раз в день. В дальнейшем, каждые одну-две недели можно повышать суточную дозу на 50 мг до тех пор, пока не будет достигнут оптимальный эффект. Обычно суточная поддерживающая доза составляет 100-200 мг. При этом положительный эффект может быть достигнут в некоторых случаях и на больших дозировках, вплоть до 500 мг/сутки. У пациентов, принимающих вальпроевую кислоту начальная суточная доза ламотриджина в течение двух недель должна составлять 25 мг через день; в течение следующих двух недель ежедневно принимает по 25 мг один раз в день. В последующем, каждые 1-2 недели дозу можно увеличивать на 25-50 мг, до тех пор, пока не будет достигнут оптимальный эффект. Обычно

поддерживающая суточная доза составляет 100-200 мг. У взрослых, принимающих ПЭП, индуцирующие ферменты печени, лечение начинают с 50 мг в течение двух недель. В течение последующих двух недель 100 мг/сутки распределенные на два приема. В дальнейшем, каждые 1-2 недели можно повышать дозу не более, чем на 100 мг до получения оптимального эффекта.

### **Леветирацетам**

**Механизм действия.** Связывается с белком синаптических пузырьков 2A (synaptic vesicle 2A, SV2A). Опосредованная модуляция выделения нейротрансмиттера через модификацию белка синаптических везикул (SV2A).

**Способ применения и дозы.** Внутрь по 250 мг два раза в сутки с увеличением на 250 мг 1 раз в неделю. Средняя терапевтическая доза составляет 1000 – 3000 мг/сутки в 2 приема.

### **Окскарбазепин**

**Механизм действия.** Блокада потенциалзависимых  $\text{Na}^+$  - каналов, а также модуляция  $\text{K}^+$  и  $\text{Ca}^+$  -каналов.

**Способ применения и дозы.** Начальная доза составляет 600 мг/сутки в 2 приема. Дозу при необходимости увеличивают на 600 мг с интервалами в 1 неделю. Средняя терапевтическая доза — 600-2400 мг/сутки.

### **Перампанел**

**Механизм действия.** Селективный неконкурентный антагонист ионотропных АМПА-глутаматных рецепторов на постсинаптических нейронах.

**Способ применения и дозы.** Перампанел принимают внутрь 1 раз в сутки перед сном независимо от приема пищи. Таблетку проглатывают целиком (нельзя делить, разжевывать). Стартовая доза составляет 2 мг/сут. Ежедневное увеличение дозы — 2 мг (можно увеличивать медленнее — 1 раз в 2 нед). Средняя терапевтическая доза 4-8 мг/сутки. Максимальная доза — 12 мг/сутки.

### **Прегабалин**

**Механизм действия.** Опосредован через дополнительную субъединицу ( $\alpha 2$ -дельта-протеин) вольтаж-зависимых  $\text{Ca}^+$ -каналов в ЦНС.

**Способ применения и дозы.** Начальная доза 150 мг/сутки с увеличением на 150 мг/сутки каждые 7 дней. Средняя терапевтическая доза 150-600 мг/сутки в 2-3 приема.

### **Примидон**

**Механизм действия.** По химическому строению близок к фенобарбиталу, но отличается более сильным противосудорожным действием, не оказывая общего угнетающего действия на центральную нервную систему.

**Способ применения и дозы.** Перорально с 125 мг в вечернее время, затем каждые 3 дня суточную дозу увеличивают на 125 мг до поддерживающей дозы 500 мг/сутки. Средняя терапевтическая доза 750-1000 мг.

### **Топирамат**

**Механизм действия.** Модуляция активности вольтаж-зависимых натриевых каналов, потенцирование вызванного ГАМК-потока ионов хлора, ингибирование кальциевых каналов, блокада каинатных рецепторов глутамата, ингибирование изоферментов карбоангидразы.

**Способ применения и дозы.** Начинают с 25 мг на ночь в течение 1-й недели, затем дозу постепенно увеличивают на 25-50 мг в 2 приема; как правило, увеличение дозы производится медленно, с интервалом 1-2 недели. У взрослых средняя суточная доза составляет 200-600 мг в 2 приема. Максимальная доза — 1600 мг/сут.

### **Фенитоин**

**Механизм действия.** В основном связан с влиянием на вольтаж-зависимые натриевые каналы.

**Способ применения и дозы.** Перорально сначала 100-200 мг/сут в 2 приема, затем с постепенным медленным увеличением на 100 мг в неделю до достижения поддерживающей дозы 300-500 мг/сутки в 3 приема. Максимальная доза – 600 мг/сутки.

### **Фенобарбитал (Бензобарбитал).**

**Механизм действия.** Усиливает тормозные ГАМК-ергические влияния в центральной нервной системе, особенно в таламусе, восходящей активирующей ретикулярной формации ствола головного мозга на уровне вставочных нейронов. Блокада натриевых каналов мембраны нервных волокон.

**Способ применения и дозы.** Перорально начиная с 100 мг в вечернее время или 2 раза в день. Увеличение дозы возможно через 3 дня на 100 мг до достижения клинического эффекта. Средняя суточная доза составляет — 300 - 600 мг в сутки в 3 приема.

### **Эсликарбазепин**

**Механизм действия.** Инактивация потенциал-зависимых  $\text{Na}^+$ -каналов, дополнительный антиэпилептический эффект связан с влиянием на  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы.

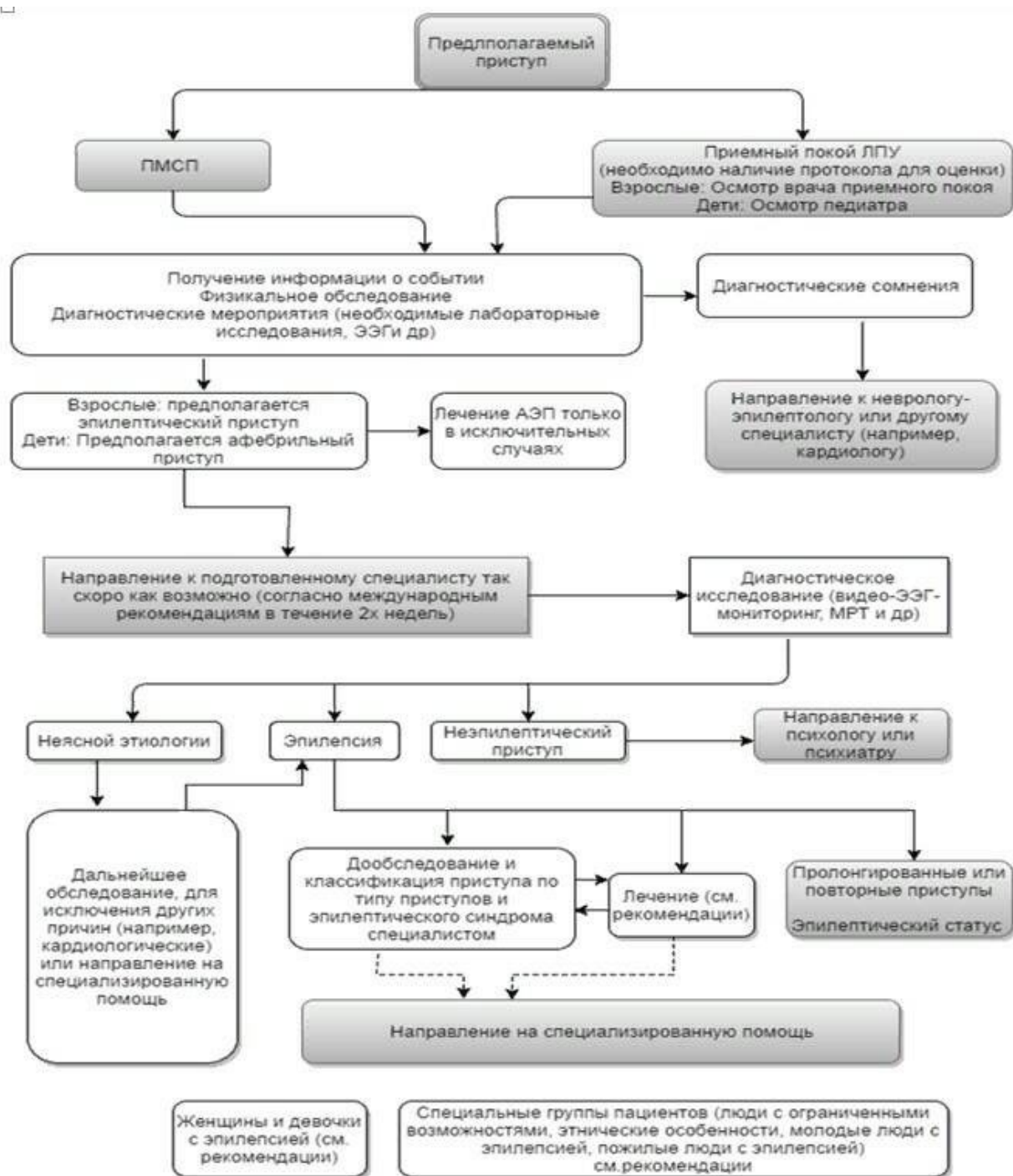
**Способ применения и дозы.** Принимают внутрь независимо от приема пищи. Таблетку можно делить на две равные части. Рекомендованная начальная доза — 400 мг 1 раз в сутки, через 1-2 нед дозу повышают до 800 мг 1 раз в сутки, максимальная доза может быть повышена до 1200 мг 1 раз в сутки.

### **Этосуксимид**

**Механизм действия.** Влияние на вольтаж-зависимые кальциевые каналы (Т-каналы).

**Способ применения и дозы.** Перорально начиная с 250-500 мг/сут с постепенным увеличением на 250 мг/неделю до достижения поддерживающей дозы 1000-1500 мг/сут в 2 или 3 приема. У детей доза расчи

**Приложение Б. Алгоритмы действий врача (раздел дорабатывается)**



## **Приложение В. Информация для пациента (раздел дорабатывается)**

### **Рекомендации по режиму дня**

Больному с эпилепсией необходимо спать достаточное количество часов в сутки, избегать нарушений ритма сна, ранних или резких пробуждений. Необходимо выбрать режим работы, соответствующий этому требованию, так как у многих больных ограничение сна провоцирует возникновение приступов. Необходимо избегать физических и психических перегрузок, правильно чередовать работу и отдых. Более подробные рекомендации даются строго индивидуально с учётом характера приступов пациента.

### **Нужно ли соблюдать определенную диету?**

Питание больных эпилепсией не отличается от питания здоровых людей; оно должно быть полноценным и содержать достаточное количество витаминов и минералов. Нет данных о том, что определенные продукты питания противопоказаны больным, так как могут спровоцировать приступы.

Разработана специальная «кетогенная диета», как метод лечения резистентных и тяжелых форм эпилепсии (например, при синдроме Леннокса-Гасто). Еще в Средние века эпилепсию пытались лечить методом голодания (в Библии содержится упоминание о лечении «молитвой и постом»). Позднее ученые установили, что перестройка обмена веществ при длительном голодании может привести к уменьшению частоты приступов. Однако, лечение эпилепсии голоданием не получило распространения, так как этот метод тяжело переносится и опасен, особенно у детей. В связи с этим ученые пытались найти другие методы диетического воздействия (кроме голодания), которые приводили бы к изменениям обмена веществ в организме, подобным изменениям, возникающим при голодании. Кетогенная диета была изобретена в 20-х гг XX века в США. Диета не требует длительного голодания, а заключается в ограничении углеводной пищи и белков и преобладания в рационе питания жиров. При переваривании пищи жиры превращаются в специфические продукты обмена — кетоновые тела, которые попадают в головной мозг и обеспечивают противосудорожный эффект. В нашей стране этот метод лечения еще не получил широкого распространения. Как и другие методы лечения, кетогенная диета имеет серьезные побочные эффекты и противопоказания, и должна применяться только под контролем врача в специализированных центрах. Для каждого больного рацион питания рассчитывается индивидуально.

### **Какие меры безопасности нужно соблюдать?**

Люди, страдающие эпилепсией, должны стараться вести обычный активный образ жизни; однако, если, несмотря на лечение, сохраняются приступы с нарушением сознания, необходимо соблюдать простые правила безопасности, уменьшающие вероятность травмы во время приступа. Больной не должен находиться без страховки на высоте, у края платформ железнодорожных станций, около огня и вблизи водоемов!

### **Кому больной должен рассказать о своем заболевании?**

Пациентам обычно советуют рассказать о своем заболевании коллегам по работе, учителям в школе, особенно при плохо контролируемых приступах, для того, чтобы в случае приступа могла быть оказана своевременная помощь. Целесообразно ношение специальной карточки, браслета или медальона с информацией о заболевании. Информация о заболевании часто требуется при приеме на работу и ее не рекомендуется скрывать, даже при возможных препятствиях в получении работы (особенно, если существует вероятность развития приступа на работе, если необходимы особые условия работы, связанные с болезнью, если существует опасность для здоровья больного и окружающих людей в случае развития приступа).

### **Компьютер и телевизор**

У некоторых больных эпилепсией (приблизительно в 5–15% случаев) приступы могут провоцироваться ритмичным мельканием света. Это явление названо фотосенситивностью (фоточувствительностью) и выявляется по время исследования ЭЭГ, когда больной смотрит на лампочку, мелькающую с разной частотой.

Фотосенситивность в 2,5 раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин. Именно у больных с фотосенситивностью приступы могут провоцироваться просмотром телевизора, компьютерными играми, цветомузыкой на дискотекой. Именно больным с фотосенситивностью (но не всем больным эпилепсией) следует ограничить или полностью исключить просмотр телевизора и работу на компьютере.

Однако источником световых мельканий могут служить не только телевизоры и компьютеры, но и природные явления (яркие блики на воде, искрящийся снег в солнечный день, чередование света и тени и др.)

Даже детей с фоточувствительностью не рекомендуется совсем лишать просмотра телевизора, так как это снижает качество жизни ребенка, становится причиной переживаний.

Правила, которые необходимо соблюдать ребенку с эпилепсией при просмотре телепередач:



- Ребенок не должен смотреть телевизор более 1–1,5 часа.
- Расстояние от ребенка до телевизора должно быть максимальным, насколько позволяет комната (но менее 2х метров).
- Обязательно дополнительное освещение комнаты для уменьшения светового контраста.
- Предпочтение отдается телевизорам с меньшим размером экрана.
- Телевизор должен быть цветным с нерезко отрегулированным контрастом и высокой частотой разверстки (100 Гц).
- Для управления телевизором нужно пользоваться дистанционным пультом.
- Чтобы уменьшить эффект мерцания при просмотре мелькающих картинок, вспышек, калейдоскопических съемок нужно закрыть один глаз.
- Не следует смотреть телевизор, если ребенок не выспался, утомлен или чувствует себя не достаточно хорошо.

Работа на компьютере — также возможный провоцирующий фактор приступов у людей с фотосенситивной эпилепсией, однако, полный отказ от компьютера в настоящее время вызовет целый ряд неблагоприятных психологических и социальных последствий в связи с тем, что:

- Навыки работы на компьютере нужны при устройстве на работу в различных сферах.
- В тех случаях, когда предпочтительна работа в домашних условиях (например, у больных с сопутствующими двигательными нарушениями), компьютер — это возможность профессиональной реализации для людей многих профессий (творческие профессии, переводчики, специалисты в области информационных технологий и др.). Возможность работы на компьютере может определить выбор профессии у многих больных, имеющих другие ограничения.
- Для детей существует множество развивающих и обучающих компьютерных программ, которые позволят более эффективно усвоить учебный материал; использование компьютерных программ может быть особенно полезно детям, находящимся на домашнем обучении.
- Компьютер значительно расширяет возможности общения как у детей, так и у взрослых с эпилепсией.

Таким образом, лишение больного компьютера может означать не только ограничения возможностей для отдыха и развлечений, но также ограничение социальной активности, возможностей для творческой и профессиональной реализации и обучения. Для того чтобы не лишать больного возможности работы на компьютере, нужно соблюдать ряд правил.

**Правила, которые необходимо соблюдать ребенку с эпилепсией во время работы или игры на компьютере:**

- Продолжительность работы/игры на компьютере не должна превышать 1–1,5 часа с обязательным перерывом через каждые 30 минут на 10–15 минут, которые необходимы для отдыха глаз.
- Расстояние от ребенка до монитора составляет 70 см (вытянутая рука взрослого с вытянутыми пальцами); расстояние от глаз до монитора должно быть не менее 35 см для 14-дюймовых экранов.
- Обязательно дополнительное освещение комнаты для уменьшения светового контраста.
- На монитор не должны попадать блики от окон и других источников света.
- Монитор предпочтительно выбирать жидкокристаллический, или с большой разрешающей способностью; отдавать предпочтение стандарту SVGA с частотой разверстки не менее 60 Гц.
- Экран монитора должен быть чистым, параметры изображения следует правильно отрегулировать.
- Нельзя рассматривать мелкие детали изображения с близкого расстояния.
- Необходимо убрать из поля зрения другие мониторы и телевизоры.
- Не следует работать/играть на компьютере, если ребенок не выспался, утомлен или плохо себя чувствует.

Перечисленные рекомендации подходят как для детей, так и для взрослых с эпилепсией, и будут также полезны здоровым людям.

### **Опасно ли для больных эпилепсией посещение дискотек?**

Этот вопрос, вероятно, наиболее актуален для подростков и больных молодого возраста. Известно, что светомузыкальные эффекты могут спровоцировать приступ у фоточувствительных больных; однако, опасны не все элементы светомузыки, а только стробоскопические (часто мерцающие) яркие блики в темном помещении. Яркость и частота мелькания — важные факторы, влияющие на вероятность развития приступа.

Важно отметить, что с посещением дискотек связаны и другие факторы, провоцирующие развитие приступов — недосыпание, усталость и прием алкоголя.

### **Выбор профессии**

Ограничения в выборе профессии у больного эпилепсией связаны с существующим риском возникновения судорожных приступов в ситуациях, когда они могут причинить вред больному или подвергнуть опасности жизнь других людей. Людям с эпилептическими приступами нельзя управлять транспортом (правила, связанные с вождением автомобиля, зависят от законодательных норм страны; более жёсткие ограничения установлены в отношении пассажирского транспорта), работать у незащищенных механизмов,

на высоте, вблизи водоемов, служить в армии и на военно-морском флоте, в милиции, пожарных частях, в тюрьмах, охране, на скорой помощи. Также для больного эпилепсией представляет потенциальную опасность работа с движущимися механизмами, с ценными хрупкими объектами, с химикатами.

В целом, на способность человека к выполнению какой-либо деятельности влияют тип эпилепсии, тяжесть заболевания, наличие сопутствующих физических или интеллектуальных нарушений и степень контроля приступов.

Работа в сменном режиме обычно не вредна для больного, если существует возможность полноценного сна и регулярного приема лекарств в соответствии с назначениями врача.

Важно помнить, что диагноз «эпилепсия» не должен служить препятствием для получения образования и успешной реализации в выбранной профессиональной сфере. Как и любой другой человек, больной эпилепсией сможет выбрать сферу деятельности, в которой он сможет реализовать свои способности наилучшим образом и стать полноценным членом общества.

**Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях**

**Приложение Г1**

**Алгоритм постановки диагноза депрессивного эпизода по МКБ-10**

В МКБ-10 диагноз депрессивного эпизода устанавливается на основании наличия как минимум двух основных и дополнительных симптомов. Симптомы должны присутствовать ежедневно большую часть времени на протяжении, как минимум, двух недель подряд. Депрессивные эпизоды разделяют по степени тяжести в зависимости от количества основных и дополнительных симптомов, а также нарушения функционирования. При эпизодах легкой и средней степени необходимо уточнять наличие или отсутствие соматических симптомов, а тяжелой степени психотических. При наличии двух и более депрессивных эпизодов, устанавливается д/з рекуррентного депрессивного расстройства.

<b>Основные симптомы</b>	<b>Дополнительные симптомы</b>	<b>Соматические симптомы</b>	<b>Психотические симптомы</b>
сниженное настроение	сниженная способность к	снижение интересов или удовольствия от	бред галлюцинации

<p>отчетливое снижение интересов или удовольствия от деятельности, обычно связанной с положительными эмоциями</p> <p>снижение энергии и повышенная утомляемость</p>	<p>сосредоточению и вниманию</p> <p>снижение самооценки и чувство неуверенности в себе</p> <p>идеи виновности и уничижения (даже при легких депрессиях)</p> <p>мрачное и пессимистическое видение будущего</p> <p>идеи или действия, касающиеся самоповреждения или самоубийства</p> <p>нарушенный сон</p> <p>нарушенный аппетит</p>	<p>деятельности, обычно приятной для больного</p> <p>отсутствие обычной реакции на события или деятельность</p> <p>пробуждение утром за два или более часа до обычного времени</p> <p>депрессия тяжелее по утрам</p> <p>объективные свидетельства заметной психомоторной заторможенности или ажитации (отмеченные или описанные другими лицами)</p> <p>заметное снижение аппетита</p> <p>снижение веса (пять или более процентов от веса тела в прошлом месяце)</p> <p>заметное снижение либидо</p>	<p>депрессивный ступор</p>
---	--	---	----------------------------

Эпизод лёгкой степени: минимум 2 основных симптома и минимум 2 дополнительных симптома;

Эпизод средней степени: минимум 2 основных симптома и минимум 3 дополнительных симптома; значительные затруднения в трудовой и социальной адаптации;

Эпизод тяжелой степени: 3 основных симптома и минимум 4 дополнительных симптома; наличие напряженности или ажитации, либо особенно выраженной заторможенности.

### Приложение Г2

**«Неврологический опросник депрессивного расстройства при эпилепсии»  
(Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy – NDDI-E)**

ФИО:

---

Дата:

---

Для каждого из следующих утверждений обведите число, которое лучше всего описывает Вас на протяжении последних двух недель, включая сегодня.

	<b>Все время или часто</b>	<b>Иногда</b>	<b>Редко</b>	<b>Никогда</b>
Всё дается с трудом	4	3	2	1
Я все делаю не так	4	3	2	1
Я чувствую вину	4	3	2	1
Мне лучше было бы умереть	4	3	2	1
Я чувствую разочарование и опустошённость	4	3	2	1
Мне трудно получить удовольствие	4	3	2	1

### Приложение Г3.

**Шкала Генерализованного тревожного расстройства (ГТР-7)**

<b>Опросник ГТР - 7</b>				
Как часто за последние <b>2 недели</b> Вас беспокоили следующие проблемы?	<b>Никогда</b>	<b>Несколько дней</b>	<b>Более половины дней</b>	<b>Почти каждый день</b>
1. Повышенная нервная возбудимость, беспокойство или раздражительность	0	1	2	3
2. Неспособность справиться с волнением	0	1	2	3

3. Чрезмерное беспокойство по разному поводу	0	1	2	3
4. Неспособность расслабляться	0	1	2	3
5. Крайняя степень беспокойства: «не могу найти себе места»	0	1	2	3
6. Легко поддаюсь чувству беспокойства или раздражительности	0	1	2	3
7. Опасение чего-то страшного	0	1	2	3

Сумма баллов:

0–4: Минимальный уровень тревожности

5–9: Умеренный уровень тревожности

10–14: Средний уровень тревожности

15–21: Высокий уровень тревожности

#### **Приложение Г4**

##### **Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)**

Прочитайте внимательно каждое утверждение и отметьте ответ, который в наибольшей степени соответствует тому, как Вы себя чувствовали на прошлой неделе. Не раздумывайте слишком долго над каждым утверждением. Ваша первая реакция всегда будет более верной.

Д	Т		Д	Т	
		<b>Я испытываю напряжение, мне не по себе</b>			<b>Мне кажется, что я стал все делать очень медленно</b>
	3	все время	3		практически все время
	2	часто	2		часто
	1	время от времени, иногда	1		иногда
	0	совсем не испытываю	0		совсем нет

		<b>То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство</b>			<b>Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь</b>
0		определенно, это так		0	совсем не испытываю
1		наверное, это так		1	иногда
2		лишь в очень малой степени это так		2	часто
3		это совсем не так		3	очень часто
		<b>Мне страшно. Кажется, будто что-то ужасное может вот-вот случиться</b>			<b>Я не слежу за своей внешностью</b>
	3	определенно это так, и страх очень сильный	3		определенно это так
	2	да, это так, но страх не очень сильный	2		я не уделяю этому столько времени, сколько нужно
	1	иногда, но это меня не беспокоит	1		может быть, я стал меньше уделять этому внимания
	0	совсем не испытываю	0		я слежу за собой так же, как и раньше
		<b>Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное</b>			<b>Я испытываю неусидчивость, словно мне постоянно нужно двигаться</b>
0		определенно, это так		3	определенно, это так
1		наверное, это так		2	наверное, это так

2		лишь в очень малой степени это так		1	лишь в очень малой степени это так
3		совсем не способен		0	совсем не испытываю
		<b>Беспокойные мысли крутятся у меня в голове</b>			<b>Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения</b>
	3	постоянно	0		точно так, как и обычно
	2	большую часть времени	1		да, но не в той степени, как раньше
	1	время от времени	2		значительно меньше, чем раньше
	0	только иногда	3		совсем так не считаю
		<b>Я чувствую себя бодрым</b>			<b>У меня бывает внезапное чувство паники</b>
3		совсем не чувствую		3	действительно, очень часто
2		очень редко		2	довольно часто
1		иногда		1	не так уж часто
0		практически все время		0	совсем не бывает
		<b>Я легко могу сесть и расслабиться</b>			<b>Я могу получить удовольствие от хорошей книги, фильма, радио- или телепрограммы</b>
	0	определенно, это так	0		часто
	1	наверное, это так	1		иногда
	2	лишь изредка это так	2		редко
	3	совсем не могу	3		очень редко

Для интерпретации необходимо суммировать баллы по каждой подшкале (Д и Т) в отдельности:



0-7 баллов норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии)

8- 10 баллов субклинически выраженная тревога /депрессия

11 баллов и выше клинически выраженная тревога / депрессия