

НЕКОММЕРЧЕСКОЕ ПАРТНЕРСТВО «ОБЪЕДИНЕНИЕ ВРАЧЕЙ-ЭПИЛЕПТОЛОГОВ  
И ПАЦИЕНТОВ»  
УРАЛЬСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЭПИЛЕПТОЛОГОВ

*ПРОЕКТ*

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ  
ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНЫХ ЭПИЛЕПСИЙ У ДЕТЕЙ

2021

**Состав экспертной группы:** Петрухин А. С., Воронкова К. В., Томенко Т. Р.,  
Шестакова О. И., Цоцонава Ж. М., Алиханов А. А., Руденко Д. В.,  
Ильина Е. С., Ермоленко Н. А., Айвазян С. О., Троицкий А. А.,  
Беляев О. В., Самыгин Д. В., Михайлова С. В., Ноговицын В. Ю.,  
Бархатов М. В., Ким С. А., Рахманина О. А., Герцен А. П., Dulac O.

## Уважаемые коллеги!

В 2020 году исполнилось 20 лет становлению в России современной эпилептологии как клинической дисциплины. Начало положило издание в 2000 году руководства для врачей «Эпилептология детского возраста» под редакцией профессора А. С. Петрухина. В этом руководстве впервые эпилептические синдромы были квалифицированы согласно Международной классификации эпилептических приступов и форм эпилепсии, утвержденной ILAE, и приведены протоколы лечения различных форм эпилепсии у детей, которыми в настоящее время пользуются врачи.

Многое изменилось за прошедшие годы в диагностике и подходах к лечению эпилепсии. Появилось много новых дополнительных возможностей и в генетических исследованиях, в нейровизуализации, функциональной диагностике, зарегистрировано много новых противоэпилептических препаратов, развиваются хирургические методы лечения, внедряется кетогенная диета. Однако до сих пор остаются резистентные формы заболевания, когда не удается подавить приступы у пациента. Это может быть связано с генетической или метаболической природой заболевания у пациента, со структурными поражениями головного мозга, инфекционными или аутоиммунными причинами и другими. Определение этиологии заболевания в некоторых случаях может позволить применить таргетное лечение и облегчить состояние больного. А в этой связи важно применять весь необходимый спектр диагностических мер. Если диагностический этап выполнен полноценно и оценка полученных данных адекватна, следующий важный этап может быть реализован целенаправленно и эффективно, т. е. этап лечения. Здесь также важно понимать и выбирать необходимые для пациента стратегии – от подбора противоэпилептической терапии до применения резекционной хирургии или методов стимуляции. При некоторых эпилепсиях эффективна кетогенная диета.

В реальной практической работе в условиях поликлиники врач не всегда может следовать «идеальному» стандарту терапии, кроме того, еще имеются довольно частые нарушения тактики в подборе препаратов для комбинированной терапии эпилепсии, несоблюдение доз и продолжительности лечения. Выбор препаратов для комбинированной терапии должен основываться не только на интуитивном опыте, но, прежде всего, на знании фармакокинетики и лекарственного взаимодействия. Существуют и объективные обстоятельства, связанные с лекарственным обеспечением (фактическое отсутствие бесперебойного снабжения или отсутствие некоторых препаратов для лечения детских форм эпилепсии в нашей стране). Все это может также являться

причинами неэффективности лечения, ятрогенной фармакорезистентности и срыву ремиссии.

В детском возрасте значительную роль играют также коморбидные расстройства в виде нарушений когнитивной и поведенческой сферы, а при некоторых формах эпилепсии у детей это может быть и основным проявлением заболевания. В этой связи не считаем удачным термин, применяемый в зарубежной литературе, – противоприступная терапия, поскольку в детской практике приступов может и не наблюдаться (т. н. когнитивные дезинтеграции), а терапия должна назначаться в случаях эпилептических энцефалопатий.

Настоящий сборник – это сборник тезисов, обобщающих официальные рекомендации и опыт ведущих российских врачей, специализирующихся в области эпилептологии, призванный помочь практическим врачам нашей страны в повседневной клинической практике выбирать правильные алгоритмы диагностики и лечения эпилепсии у детей. Формирование данного сборника проходило в несколько этапов. Первые обсуждения прошли в рамках конгресса «Инновации в эпилептологии-ХІ» 6-7 ноября 2020 г., затем был подготовлен сборник настоящих тезисов. 8 февраля 2021 г. сборник выложен на интернет-ресурсы для общественного обсуждения. Рецензию для сборника подготовил профессор О. Дюлак (Франция). На финальном этапе сборник размещен в Федеральной электронной медицинской библиотеке (ФЭМБ).

Благодарим всех участников, работавших над рекомендациями.

*ПЕТРУХИН АНДРЕЙ СЕРГЕЕВИЧ, д.м.н., профессор,  
РНИМУ им. Н. И. Пирогова, президент НП «Объединения врачей-  
эпилептологов и пациентов», Москва*

**Просим направлять комментарии и предложения на адрес:**

**[doctorandpatient@yandex.ru](mailto:doctorandpatient@yandex.ru)**

## **«СОВРЕМЕННЫЕ АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ ПРИ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ МОНОТЕРАПИИ»**

*Томенко Татьяна Рафаиловна, к.м.н., заведующая Центром мозговых дисфункций и эпилепсии Европейского медицинского центра УГМК-Здоровье, президент Уральской Ассоциации эпилептологов, Екатеринбург.*

Конечной целью лечения эпилепсии является достижение ремиссии (полное отсутствие любых типов приступов не менее 12-ти месяцев). Эффективность правильно подобранной первой монотерапии может достигать 60%, однако для 40% пациентов необходима коррекция стартовой терапии на альтернативную монотерапию или переход на раннюю политерапию. На сегодняшний день рандомизированные исследования не подтвердили, какая стратегия лучше (Beghi E., Deckers P., 2010). В отличие от назначения комбинированной терапии, при решении вопроса об альтернативной монотерапии следует помнить, что не все зарегистрированные в России противоэпилептические препараты (ПЭП) разрешены к применению в режиме монотерапии, особенно в детском возрасте.

Эпилепсия считается резистентной при невозможности достичь устойчивой ремиссии приступов при применении 2 одобренных базовых для данной формы эпилепсии ПЭП в монотерапии или в комбинации, при наличии в среднем 1 приступа в месяц за период наблюдения 18 месяцев. За 18 месяцев наблюдения не должно быть более 3 месяцев периода отсутствия приступов (Berg A.T., 2006).

Существуют субъективные причины резистентности, или так называемая «псевдорезистентность» (Мухин К.Ю. и соавт., 2014). Ее причинами являются:

- 1) Неадекватный выбор ПЭП, его дозы, формы и режима приема, недооценка лекарственного взаимодействия (Herman G., 1996 – 10%).
- 2) Низкая приверженность к терапии (Cramer G., 1989 – 89%).
- 3) Социально-экономические причины.
- 4) Переключение как с оригинального препарата на генерический, так и с «генерика» – на оригинальный или на другой генерический препарат.
- 5) Наличие нежелательных явлений (НЯ) на низких дозах ПЭП, неправильная интерпретация НЯ.
- 6) Неправильно установленный диагноз эпилепсии (пароксизмы не эпилептической природы) (Devinsky O., 1999 - 10-45%).

В детской популяции с предполагаемым фармакорезистентным течением эпилепсии у 16,6% – приступы не эпилептические, наиболее часто они отмечаются у детей младшего возраста (46%), реже (10–12%) – у школьников и подростков.

К объективным причинам резистентности относят:

- 1) наличие структурных изменений в мозге (тяжелый порок развития головного мозга, фокальная кортикальная дисплазия и т. д.);
- 2) наличие прогрессирующего заболевания центральной нервной системы (наследственно-дегенеративные болезни);
- 3) эпилептические энцефалопатии (например, синдромы Отахара, Веста, Леннокса-Гасто и т. д.) (Мухин К.Ю. и соавт., 2014).

Значительное влияние могут оказывать инфекционные и аутоиммунные процессы в основе эпилепсии и другие.

Нами предлагается следующий алгоритм диагностики и терапии рефрактерной эпилепсии:

1. В случае неэффективности 2 одобренных базовых для данной формы эпилепсии ПЭП в монотерапии или в комбинации, при наличии в среднем 1 приступа в месяц за период наблюдения 18 месяцев (при этом не должно быть более 3 месяцев периода отсутствия приступов), **эпилепсия считается резистентной**. С помощью данных скальпового ЭЭГ-видеомониторинга, высокоразрешающих методов МРТ и нейропсихологического исследования следует, в первую очередь, пересмотреть диагноз с целью выявления неэпилептических пароксизмов или субъективных причин резистентности, что требует коррекции или отмены АЭП.

2. При подтверждении диагноза эпилепсии важно уточнить ее этиологию, в случае установления – направить пациента к нейрохирургу для определения возможности хирургического лечения.

3. Если пациент является кандидатом на нейрохирургическое лечение, то дальнейший этап прехирургического обследования включает: многочасовой скальповый ЭЭГ-видеомониторинг, МРТ по эпилептологическому протоколу, проведение функциональных методов МРТ (МР-трактография, МР-спектроскопия), SPECT, позитронно-эмиссионную- и магнитоэнцефалографию. В случае, если прехирургическое обследование не позволило установить точные границы эпилептогенной зоны, показан инвазивный многочасовой ЭЭГ-видеомониторинг. При верификации зоны начала приступа и определении точных границ эпилептогенной зоны пациенту показано хирургическое лечение. Если локализацию эпилептогенной зоны установить не удалось или имеется высокий риск послеоперационного неврологического дефицита – пациенты являются кандидатами для дальнейшего подбора комбинаций ПЭП, применения стимуляционных методов: VNS, DBS, паллиативной хирургии, кетогенной диеты.

4. Если этиология эпилепсии не известна или пациент не является кандидатом на хирургическое лечение, продолжается диагностический поиск в сторону генетических, метаболических причин заболевания (лабораторные методы диагностики, генетическое исследование: хромосомный микроматричный анализ, секвенирование по панелям, полноэкзомное, полногеномное секвенирование). В случае выявления мутаций необходимо сопоставление с фенотипом и исключение полиморфизма. Если мутация не выявлена, рекомендовано расширение объема генетического исследования или пересмотр данных через несколько лет, т. к. генетические базы данных стремительно пополняются информацией о новых мутациях. Параллельно продолжается оптимизация терапии эпилепсии, лечение коморбидных состояний, и рекомендуется периодически возвращаться к пересмотру диагноза.

### **«ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ»**

*Цоцонава Жужуна Мурмановна, к.м.н., доцент, Астраханский ГМУ, руководитель Астраханского представительства НП «Объединение врачей-эпилептологов и пациентов».*

Ниже в таблице приведены данные по применению противоэпилептических препаратов у детей с учетом МНН, торговых наименований, лекарственных форм, показаний, включая возраст в России на 01.02.2021г.

МНН	Торговое название	Лекарственная форма	Показания	Возрастные особенности
Вальпроевая кислота	Депакин	Хроно таблетки - 500мг	Лечение генерализованных эпилептических приступов: клонических, тонических, тонико-клонических, абсансов, миоклонических, атонических; синдром Леннокса- Гасто (в монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими средствами).  Лечение парциальных эпилептических приступов; парциальных приступов с вторичной генерализацией или без нее (в монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими средствами)	Взрослые и дети старше 6-ти лет с массой тела более 17 кг

			Лечение и профилактика биполярных аффективных расстройств (у взрослых только)	
		лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения-400мг.	Инъекционная лекарственная форма вальпроевой кислоты показана для временного замещения ее пероральных лекарственных форм, применение которых временно невозможно.  профилактика судорог при высокой температуре, когда такая профилактика необходима(у детей).+см↑	
		Хроносфера гранулы - 100,250,500,750 1000мг	см↑	Взрослым и детям с 6-ти мес
		Таблетки - 300мг	см↑	Взрослым и детям с 6-ти лет
		Сироп - 57.64мг/мл		Детям с 3-х мес

Конвулекс®	Раствор для внутривенного введения-100мг/мл	<p>Эпилептический статус; эпилепсия различной этиологии — идиопатическая, криптогенная и симптоматическая;</p> <p>генерализованные эпилептические припадки у взрослых и детей: клонические, тонические, тонико-клонические, абсансы, миоклонические, атонические;</p> <p>Парциальные эпилептические припадки у взрослых и детей: с вторичной генерализацией или без нее;</p> <p>специфические синдромы (Веста, Леннокса-Гасто);</p> <p>фебрильные судороги у детей;</p> <p>лечение и профилактика биполярных аффективных расстройств.</p>	Взрослые и дети с 3-х лет
	Капсулы кишечнорастворимые-150,300,500мг		
	Сироп-50мг/мл		Взрослым и детям с массой тела менее 20 кг
	Капли-300мг/мл  Таблетки - 300,500мг		<p>Детям с массой более 5кг</p> <p>Взрослые и дети с 3-х лет</p>



Леветираце там	Кеппра®	концентрат для приготовления раствора для инфузий-100мг/мл	<p>Концентрат для приготовления раствора для инфузий может использоваться в качестве временной альтернативы при невозможности приема пероральных форм препарата.</p> <p><i>В качестве монотерапии при лечении следующих состояний:</i></p> <p>парциальные припадки со вторичной генерализацией или без таковой у взрослых и подростков с 16 лет с впервые диагностированной эпилепсией.</p> <p><i>В составе комплексной терапии при лечении следующих состояний:</i></p> <p>парциальные припадки со вторичной генерализацией или без таковой у взрослых и детей старше 4 лет с эпилепсией;</p> <p>миоклонические судороги у взрослых и подростков старше 12 лет, страдающих ювенильной миоклонической эпилепсией;</p> <p>первично-генерализованные судорожные (тонико-клонические) припадки у взрослых и подростков старше 12 лет, страдающих идиопатической генерализованной эпилепсией.</p>	Взрослые и дети с 4-х лет
----------------	---------	--	---	---------------------------

		раствор для приема внутрь 100мг/мл	<p><i>В составе комплексной терапии при лечении следующих состояний:</i></p> <p>парциальные припадки со вторичной генерализацией или без таковой у взрослых и с 1 месяца с эпилепсией;</p> <p>см↑</p>	Взрослые и дети с 1 мес
		Таблетки- 250,500,1000 мг		Взрослые и дети 4-х лет
	Леветинол®	раствор для приема внутрь- 100мг/мл	<p>В качестве монотерапии при лечении:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• парциальных припадков с вторичной генерализацией или без таковой у взрослых и подростков с 16 лет с впервые диагностированной эпилепсией.</li> </ul> <p>В составе дополнительной терапии при лечении:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• парциальных припадков с вторичной генерализацией или без таковой у взрослых и детей старше 1 месяца с эпилепсией;</li> <li>• миоклонических судорог у взрослых и подростков старше 12 лет с ювенильной миоклонической эпилепсией;</li> <li>• первично-генерализованных судорожных тонико-клонических припадков у взрослых и подростков старше 12 лет с идиопатической генерализованной эпилепсией.</li> </ul>	Взрослые и дети с 1 мес

		таблетки- 250,500,1000 мг	<p>В качестве вспомогательной терапии показан для лечения:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• парциальных судорог с вторичной генерализацией или без неё у пациентов с эпилепсией с 6 лет;</li> <li>• миоклонических судорог у пациентов с ювенильной миоклонической эпилепсией с 12 лет;</li> <li>• первично-генерализованных тонико-клонических судорог у пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией с 12 лет</li> </ul>	Взрослые и дети с 6-ти лет
	Эпитерра	Лонг Таблетки- 500,750мг	Дополнительная терапия парциальных припадков у взрослых и детей старше 12 лет при эпилепсии.	Взрослые и дети старше 12 лет
		Таблетки- 250,500,1000 мг	<p><i>Монотерапия:</i></p> <p>парциальные припадки с вторичной генерализацией или без таковой у взрослых и детей старше 16 лет с впервые диагностированной эпилепсии.</p> <p><i>В составе комплексной терапии:</i></p> <p>парциальные припадки с вторичной генерализацией или без таковой с эпилепсией у взрослых и детей старше 6 лет;</p> <p>миоклонические судороги у взрослых и детей старше 12 лет с ювенильной миоклонической эпилепсией;</p> <p>первично-генерализованные</p>	Взрослые и дети с 6-ти лет

			судорожные (тонико-клонические) припадки у взрослых и детей старше 12 лет с идиопатической генерализованной эпилепсией.	
Оскарбазепин	Трилептал®	Таблетки-150,300,600мг  суспензия для приема внутрь-60мг/мл	<input type="checkbox"/> Простые, сложные парциальные эпилептические приступы, с вторичной генерализацией или без нее у взрослых и детей в возрасте от 1 месяца и старше.  <input type="checkbox"/> Генерализованные тонико-клонические эпилептические приступы у взрослых и детей в возрасте от 2 лет и старше	Таблетки – взрослые и дети с 3-х лет  Взрослые и дети с 1 мес
Карбамазепин	Финлепсин®	Ретард Таблетки-200,400мг	эпилепсия (первично-генерализованные припадки (за исключением абсансов), парциальные формы эпилепсии (простые и сложные припадки), вторично-генерализованные припадки); невралгия тройничного нерва; идиопатическая глоссофарингеальная невралгия; боли при поражениях периферических нервов при сахарном диабете, боли при диабетической нейропатии; эпилептиформные судороги при рассеянном склерозе; спазмы лицевых мышц при невралгии тройничного нерва; тонические судороги, приступообразные нарушения речи и движений (пароксизмальная дизартрия и атаксия); пароксизмальные парестезии и приступы боли; синдром алкогольной абстиненции (тревога, судороги, гипервозбудимость, нарушения сна);	Взрослые и дети с 6-ти лет

		Таблетки 200мг.	психотические расстройства (аффективные и шизоаффективные расстройства, психозы, нарушения лимбической системы)	Взрослы е и дети с 4-х лет
Лакосамид	Вимпат®	Сироп 15мг/мл  Таблетки – 50,100,150,20 0 мг  раствор для инфузий- 10мг/мл	В качестве монотерапии и комплексной терапия парциальных судорожных припадков, сопровождающихся или не сопровождающихся вторичной генерализацией, у пациентов с эпилепсией в возрасте 16 лет и старше.	С 16-ти лет и старше
Топирамат	Топамакс ®	Капсулы - 50 мг  Капсулы- 15,25мг.	эпилепсия:  - в качестве средства монотерапии у взрослых и детей старше 2 лет с эпилепсией (в т.ч. у пациентов с впервые диагностированной эпилепсией);  - в составе комплексной терапии: у взрослых и детей старше 2 лет с парциальными или генерализованными тонико- клоническими припадками, а также для лечения припадков на фоне синдрома Леннокса-Гасто.  мигрень:  - профилактика приступов мигрени у взрослых. Применение препарата Топамакс® для лечения острых приступов мигрени не изучено.	Взрослы е и дети старше 2-х лет
Ламотридж ин	Ламиктал ®	Таблетки 25,50,100 мг	Эпилепсия <b>для детей от 3 до 12 лет</b>  • эпилепсия (парциальные и генерализованные припадки,	Взрослы е и дети с 3-х лет

		таблетки жевательные/ диспергируе мые-5мг	<p>включая тонико-клонические судороги, а также припадки при синдроме Леннокса-Гасто) в составе комбинированной терапии</p> <p><b>для взрослых и детей старше 12 лет</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>эпилепсия (парциальные и генерализованные припадки, включая тонико-клонические судороги, а также припадки при синдроме Леннокса-Гасто) в составе комбинированной терапии или монотерапии.</li> </ul> <p><i>Биполярное расстройство</i></p> <p><b>для взрослых (18 лет и старше)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>предупреждение нарушений настроения (депрессии, мании, гипомании, смешанных эпизодов) у больных с биполярным аффективным расстройством.</li> </ul>	
	Сейзар	Таблетки 25,50,100,200 мг.	<p>эпилепсия</p> <p><i>Взрослые и дети (старше 12 лет):</i> эпилепсия (парциальные и генерализованные припадки, включая тонико-клонические судороги, а также припадки при синдроме Леннокса-Гасто) в составе комбинированной терапии или монотерапии.</p> <p><i>Дети от 3 до 12 лет:</i> эпилепсия (парциальные и генерализованные припадки, включая тонико-клонические судороги, а также припадки при синдроме Леннокса-Гасто) в составе комбинированной терапии. После достижения контроля эпилепсии на фоне комбинированной терапии, сопутствующие противоэпилептические препараты (ПЭП) могут быть отменены и прием ламотриджина продолжен в монотерапии; монотерапия типичных</p>	Взрослые и дети с 3-х лет

			<p>абсансов;</p> <p>Биполярные расстройства</p> <p><i>Взрослые (18 лет и старше):</i> для предупреждения нарушений настроения (депрессия, мания, гипомания, смешанные эпизоды) у больных с биполярным расстройством.</p>	
Бриварацетам	БРИВИАК	Таблетки 10,25,50,75,100мг	дополнительной терапии при лечении парциальных судорожных припадков с вторичной генерализацией или без таковой у взрослых и подростков с 16 лет, страдающих эпилепсией.	С 16-ти лет и старше
Перампанел	Файкомпа®	Таблетки 2,4,6,8,10,12мг	<p>В составе дополнительной терапии:</p> <p>лечение парциальных приступов у пациентов от 4 лет и старше с эпилепсией при наличии или отсутствии вторично-генерализованных приступов;</p> <p>лечение первично генерализованных тонико-клонических приступов у пациентов от 7 лет и старше с идиопатической генерализованной эпилепсией.</p>	Взрослые и дети с 12-ти лет
Зонисамид	Зонегран®	Капсулы 25,50,100мг	<p>монотерапия у взрослых пациентов с парциальными эпилептическими приступами с вторичной генерализацией или без, с впервые диагностированной эпилепсией;</p> <p>в составе дополнительной терапии у взрослых, подростков и детей с 6 лет с парциальными эпилептическими приступами с вторичной генерализацией или без.</p>	Взрослые и дети с 6-ти лет

Руфинамид	Иновелон	Таблетки 100,200,400мг	В составе дополнительной терапии при лечении эпилептических приступов, ассоциированных с синдромом Леннокса-Гасто, у пациентов старше 1 года.	Старше 1года
Этосуксими д	Суксилеп		<p>Приступы пикнолептических абсансов, а также сложные и атипичные судорожные припадки.</p> <p><i>Примечание.</i> Во избежание развития генерализованных тонико-клонических судорог, которые часто усугубляют течение сложных и атипичных судорожных припадков, можно использовать комбинацию этосуксимида с противосудорожными средствами (например, примидоном, фенobarбиталом). Дополнительную профилактику генерализованных тонико-клонических судорог можно проводить без исключения в случае приступов пикнолептических абсансов у детей школьного возраста.</p> <p>Миоклонико-астатические малые припадки (petit mal).</p> <p>Юношеские миоклонические припадки (импульсивные малые припадки).</p>	Взрослы е и дети с 6 лет
Диазепам	Сибазон	Таблетки  Раствор для в/м и в/в введения	эпилептический статус; эпилептические приступы	Взрослы е и дети с 7ми лет  С 1 месяца



Эсликарбазепин	Эксалиеф	Таблетки	взрослым в качестве дополнительной терапии при парциальных эпилептических припадках с вторичной генерализацией или без нее.	Взрослые
Фенобарбитал	фенобарбитал	Порошок  Таблетки	Эпилепсия (лечение генерализованных тонико-клонических и простых фокальных припадков);	С периода новорожденности  Взрослые и дети с 3-х лет.
Клобазам	Фризиум	Таблетки	эпилепсия (в качестве дополнительной терапии у пациентов, не достигших ремиссии на терапии одним или более противоэпилептическими препаратами).	Взрослые и дети с 3х лет  С 6ти месяцев по особым показаниям

Кроме того, в настоящее время в России зарегистрирован препарат фенозановой кислоты (Дибуфелон) (в капсулах 200 мг), который пока применяется у лиц с 18ти лет с парциальными формами эпилепсии с вторичной генерализации приступов или без. Планируется расширение возрастных показаний после клинических исследований.

### **«ВАЖНОСТЬ ПРЕЕМСТВЕННОСТИ ПРИ ПЕРЕДАЧЕ ПОДРОСТКА ВО ВЗРОСЛУЮ СЛУЖБУ»**

*Ермоленко Наталия Александровна, д.м.н., главный детский невролог ДЗ Воронежской области, заведующая неврологическим отделением ВОДКБ №1,*

*вице-президент НП «Объединение врачей-эпилептологов и пациентов», Воронеж.*

Важность преемственности взрослой и подростковой эпилептологической службы сложно переоценить.

Несомненно, резкая смена терапии на данном этапе может приводить к срыву достигнутой ремиссии или стабильного состояния при сохраняющихся приступах у пациента. Недопустимо радикально менять терапию во взрослом возрасте, подобранную в детском и подростковом возрасте, без крайней необходимости. Важно также соблюдать режим дозирования ПЭП, при необходимости дозы можно скорректировать. Возможно изменение стратегии лечения, если контроль заболевания у подростка не был достигнут. При резистентном течении эпилепсии необходимо рассмотреть хирургические методы лечения. Если ранее было выполнено хирургическое лечение, например, установлен стимулятор блуждающего нерва (VNS Терапия), то дальнейшее наблюдение должно быть продолжено во взрослой клинике. В настоящее время в Российской Федерации отсутствуют некоторые ПЭП для детского возраста, применение которых у взрослых недостаточно изучено. Однако широко применяется кетогенная диета, которая может быть продолжена во взрослом возрасте.

### **«МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ЭПИЛЕПТОЛОГИИ»**

*Руденко Дарья Валерьевна, к.м.н., радиолог, МИБС, Санкт-Петербург.*

**Магнитно-резонансная томография** – «золотой» стандарт визуализации структурных изменений головного мозга при эпилепсии благодаря высокой контрастности мягких тканей, в т. ч. коры и белого вещества головного мозга, а также возможности получать изображения в любой плоскости.

**МРТ головного мозга в стандартных режимах сканирования** обычно занимает около 15-20 мин, включает программы в основных типах взвешенности (T2, T1, Flair, диффузионно-взвешенные протоколы) с толщиной среза и межсрезовым расстоянием от 3 до 5 мм. На таких изображениях хорошо визуализируются выраженные МР-проявления кортикальных мальформаций, опухоли, нарушения кровообращения, сосудистые аномалии, нейроинфекции, нейрометаболические синдромы, другие патоморфологические формы, также оцениваются основные анатомические структуры головного мозга, включая желудочковую систему.

Однако стандартная МР-томография выявляет эпилептогенную зону не более, чем в 30% случаев при фокальной эпилепсии. Это связано с тем, что

многие формы, например, фокальные кортикальные дисплазии, небольшие опухоли, склероз гиппокампа, имеют на МР-томограммах малые, скрытые, субтильные проявления, что требует перехода к высокоразрешающему сканированию. По данным современных авторов, эффективность высокоразрешающего МР-сканирования при фокальных формах эпилепсии составляет от 70 до 90 %. Особое значение МР-сканирование с высоким разрешением приобретает в случаях рефрактерной эпилепсии, когда пациент становится потенциальным кандидатом для хирургического лечения.

### **Высокоразрешающее МР сканирование при эпилепсии:**

#### **1. МР-сканеры и РЧ-катушки**

Возможно использование сканеров с индукцией магнитного поля 1,5Т и 3Т. Большую эффективность в диагностике эпилепсии показали сканеры с индукцией магнитного поля **3Т** и выше в комбинации с многоканальными радиочастотными катушками, что связано с лучшим соотношением сигнал-шум, уменьшением частичного объемного эффекта, возможностью получать более высококачественные изображения за более короткое время, изучать последовательности с низким сигналом, такие, как многонаправленная диффузия (трактография), SWI. Магнитное поле не должно иметь артефактов. Большое значение имеет качество радиочастотных катушек, в детской практике используются специальные «малые» катушки с получением однородного изображения как в центральных, так в периферических отделах магнитного поля.

#### **2. Положение головы пациента**

Голова находится в изоцентре катушки, положение головы симметричное, комфортное.

#### **3. Седация**

Для получения высококачественных изображений важным является отсутствие артефактов движения. Сканирование длится час и более, поэтому необходимо применять анестезиологическое пособие. В детской практике используется главным образом внутривенная анестезия, возможно использование ларингеальной маски и интубационного наркоза в зависимости от оборудования диагностического центра.

#### **4. Основные модальности при МР-сканировании, толщина среза**

Рабочая группа международной противоэпилептической лиги (ILAE) в составе ведущих мировых экспертов-радиологов с целью стандартизации МР-исследований разработала практические рекомендации по минимальному

эпилептическому сканированию, так называемый **HARNESS-MRI** протокол (Harmonized Neuroimaging of Epilepsy Structural Sequences), протокол включает:

- высокоразрешающий 3D T1-взвешенный протокол с изотропным миллиметровым вокселем (1x1x1 мм)
- высокоразрешающий 3D Flair-взвешенный протокол (инверсия – восстановление с подавлением сигнала от свободной воды) с изотропным миллиметровым вокселем (1x1x1 мм), в названии в зависимости от типа томографа могут быть CUBE, VISTA, SPACE.
- высокоразрешающий 2D корональный T2-взвешенный протокол с субмиллиметровыми срезами (0,4x0,4x2мм) для оценки гиппокампов.

Как видно из представленных протоколов, минимальная толщина среза на 3D протоколах составляет 1 мм с отсутствием межсрезового расстояния и с формированием кубического вокселя с гранью 1 мм, что позволяет уменьшить частичный объемный эффект, загружать программы в нейронавигационные хирургические системы. Для исследования гиппокампов предпочтительно использовать косо-корональные срезы, перпендикулярные длинной оси гиппокампов.

HARNESS протокол рекомендуется как для взрослых, так и для детей.

В центрах, занимающихся эписканированием, HARNESS-протоколы используются как основа, дорабатываются и модернизируются под конкретные условия сканирования. В настоящее время в ряде центров России внедрены в клиническую практику сверхвысокоразрешающие варианты МР-сканирования с минимальной толщиной среза до 0,6 мм (конечно, получение таких изображений влечет за собой удлинение времени сканирования).

В целом можно сказать, что МР-сканирование при эпилепсии должно иметь очень высокое качество и контрастность изображения, отчетливо визуализировать кору и кортико-медулярную демаркацию на всех программах, полностью захватывать весь головной мозг и окружающие структуры черепа.

## 5. Визуальный анализ

Врачи-радиологи, специализирующиеся в эпилептологии, то есть эксперты, обладают лучшими результатами в поиске и оценке эпилептогенных зон.

## 6. Постпроцессинг

Развитие современных технологий идет по пути постпроцессинга, т. е. компьютерных методов количественного анализа морфологии и сигнала на 3D МР-изображениях. Так, уже сейчас возможны волюметрия и моделирование мезиальных структур височных долей, количественная оценка интенсивности МР-сигнала гиппокампов (T2-релаксометрия), текстурный анализ коры.

## 7. Функциональная МРТ–картирование зон коры с использованием VOLD-протокола

Отдельное МР-исследование, показанное в отдельных случаях прехирургического обследования для оценки взаимоотношений эпилептогенной зоны и функционально значимых зон коры.

### **МР-сканирование в детском возрасте.**

Особенностью детского возраста является незрелый мозг до 2 лет с физиологической незавершенной миелинизацией белого вещества. В возрасте до 2 лет (у отдельных детей и до 3 лет) белое вещество гемисфер незрелое, что ведет к изменению его сигнальных характеристик. Так, в возрасте до 1 года более информативными являются протоколы с T1-взвешенностью, т. к. на T2-протоколах белое вещество гиперинтенсивное, и патологические изменения на этом фоне визуализируются крайне неотчетливо. Ряд авторов предлагают использовать удлинение времени TR до 6000 ms и более у новорожденных и детей до 6 месяцев для улучшения контрастности между серым и незрелым белым веществом.

В возрасте от 1 года до 2 лет наступает наиболее трудный период для МР-диагностики, так, серое и белое вещество имеют близкие сигнальные характеристики со «стертой» кортико-медулярной демаркацией во всех типах последовательностей.

В большинстве случаев у детей до 2 лет низко информативен протокол FLAIR, использующий инверсию-восстановление с подавлением сигнала от свободной воды, следовательно, не видны зоны субкортикального или трансмантальноглиоза, характерные для ФКД.

У детей важно использовать протокол SWI как рутинный, демонстрирующий неоднородности магнитного поля, связанные с кальцификатами или гемосидерозом, что имеет значение в диагностике нейрокутаных синдромов, метаболических нарушений, сосудистых мальформаций, черепно-мозговых травм.

### **«ФКД 3D – ЛИДЕР ЭПИЛЕПТОГЕНЕЗА»**

*Алиханов Алихан Амруллахович, д.м.н., профессор, заведующий отделением лучевой терапии РДКБ, Москва.*

Обобщая данные мировой литературы, посвященные потенциально эпилептогенным субстратам, а также обобщая собственный 20-летний опыт исследования пациентов с эпилепсией, мы приходим к выводу, что наиболее частой причиной фокальных симптоматических эпилепсий у детей являются

остаточные гипоксически-ишемические и постгеморрагические нарушения, индуцированные, как правило, ранними пре- или интранатальными событиями. Речь здесь пойдет от ФКД 3D (по сути это - ишемические нарушения с и без ламинарного некроза, а так же с порэнцефалическими кистами).

Считаем, что обнаружение суперфициальных зон глиозно-атрофической трансформации коры у пациентов ранней возрастной группы с дебютом фокальных эпилептических приступов позволяет рассматривать их в качестве потенциально эпилептогенных участков коры и, следовательно, рассуждать о перспективах радикального хирургического лечения, имеющего, в зависимости от распространённости глиоза, либо ограниченный, либо долевого или гемисферный формат.

Наши наблюдения позволяют позиционировать затылочные и задне-височно-теменные доли в качестве зон с наибольшей эпилептогенной значимостью в случае локализации в них остаточных глиозных нарушений.

Комментируя гистологическую основу очага-индуктора пароксизмов при ФКД 3D, следует упомянуть, что сам глиоз, как известно, не обладает свойствами возбуждения эпилептических потенциалов, тогда как сопряженная с ним пограничная зона дисламации коры является в полной мере ответственной за подобный электрический феномен. Как свидетельствуют гистологические исследования последних лет, именно потеря нейронов в 4 слое коры является ключевым симптомом эпилептогенной коры, непосредственно примыкающей к зоне глиоза.

Имея в виду, что подобные ультраструктурные изменения в настоящем моменте развития средств визуализации просто не могут быть доказательно идентифицированы, мы предлагаем следующие маркеры вероятной ФКД 3 D:

1. Поверхностная кортикальная или субкортикальная локализация участка глиозной трансформации.
2. Нарушение целостности U-волокон, прилежащих к зоне глиоза.
3. Задняя локализация участков глиоза (затылочные доли, задне-височно-теменные регионы).

Для оптимизации распознавания потенциально эпилептогенных участков ламинарного кортикального глиоза мы предлагаем включать в протокол МР визуализации режимы селективной визуализации продуктов биodeградации крови и внутримозгового и оболочечного кальция (SWI, SWAN, T2\*GRE). Кроме того, морфометрический анализ объема субарахноидальных пространств посредством многочисленных средств постпроцессинга позволяет обнаружить неочевидные формы кортикальной атрофии, также значимые в процессах вероятного эпилептогенеза.

## «ВЫСОКОРАЗРЕШАЮЩЕЕ МРТ И ВЫБОР ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ В ДИАГНОСТИЧЕСКИ СЛОЖНЫХ СИТУАЦИЯХ: ВЗГЛЯД ЭПИЛЕПТОЛОГА»

*Шестакова Ольга Ильинична, к.м.н., руководитель Центра неврологии и эпилепсии св. Пантелеймона при МЦСМ «Евромед», ОмГМУ, руководитель Западно-Сибирского представительства Объединения врачей-эпилептологов и пациентов, Омск.*

До 10% детей с эпилепсией имеют пороки развития мозга. Большая часть этих детей имеет рефрактерные приступы (A. J. Barkovich, R. I. Kuzniecky, G. D. Jackson, R. Guerrini and W. B. Dobyns. Classification system for malformations of cortical development. Update 2001. Neurology. 2001; 57: 2168-78). Около 40% детей с резистентной эпилепсией имеют кортикальную мальформацию, до 50% операций при детской эпилепсии проводятся у детей с мальформациями коркового развития. Лидерами эпилептогенеза из группы нарушений коркового развития являются фокальные кортикальные дисплазии (ФКД). ФКД, в зависимости от типа, в одних случаях может быть результатом патологии нейрональной и глиальной пролиферации, в других – следствием нарушения корковой организации

1. Классификация ФКД ILAE, 2011-2018 I. M. Najm, H. B. Sarnat, I. Blumcke. Review: the international consensus classification of Focal Cortical Dysplasia – a critical update 2018 // Neuropath. Appl. Neurobiol.–2018.–V.44.–P.18.

### Классификация ФКД

(ILAE, 2011-2018)\*

<b>ФКД I типа (изолированная)</b>	ФКД с аномальной <u>радиальной</u> кортикальной <u>ламинацией</u> (ФКД Ia)	ФКД с аномальной <u>тангенциальной</u> кортикальной <u>ламинацией</u> (ФКД Ib)	ФКД с аномальной <u>радиальной и тангенциальной</u> кортикальной <u>ламинацией</u> (ФКД Ic)
<b>ФКД II типа (изолированная)</b>	ФКД с <u>дисморфическими</u> нейронами (ФКД IIa)	ФКД с <u>дисморфическими</u> нейронами и <u>баллонными</u> клетками (ФКД IIb)	<a href="#">Предложение внести в этот раздел ФКД дна борозды ("bottom of sulcus dysplasia")</a>
<b>ФКД III типа (ассоциированная с основным патологическим субстратом)</b>	ФКД в височной доле, ассоциированная с <u>гиппокампулярным</u> склерозом (ФКД IIIa)	ФКД дополнительно к <u>глиальной</u> или <u>глионевральной</u> опухоли (ФКД IIIb) ФКД дополнительно к <u>сосудистой мальформации</u> (ФКД IIIc) <b>** Потеря нейронов IV слоя затылочной коры, возникающая в результате <u>внутриутробного</u> гипоксически – ишемического поражения.</b>	ФКД в сочетании с любым другим патологическим субстратом, приобретенным в раннем возрасте (травма, порэнцефалические кисты, энцефалит пр.) ФКД (IIIId) <a href="#">Предложение добавить ФКД IIIe, оставив маркировку IIIId только для ФКД + гипоксически ишемическая ПЭП**.</a>

2. ФКД характеризуются триадой гистологических признаков: кортикальной дисламинацией, наличием дисморфических и баллонных клеток

(Kuzniecky, 2011). Кроме этого, есть еще 2 признака: сглаженность границы между серым и белым веществом с наличием большого количества гетеротопированных (нередко – дисморфичных) нейронов в белом веществе и нарушение миелинизации в прилежащем белом веществе (Blümcke, 2011).

3. ФКД обычно проявляется фармакорезистентной (сохранение приступов более 18 месяцев на фоне 2х АЭП в терапевтической дозе) фокальной эпилепсией. Дебютирует в разном возрасте, обычно до конца подросткового периода. При ФКД I типа эпилептические приступы обычно начинаются с первых дней, недель или месяцев жизни (типично – в первые 2 года жизни). При обнаружении ФКД II типа эпилепсия обычно дебютирует в возрасте 1-5 лет. Для ФКД III типа характерен ранний (в первые 2 года жизни) дебют эпилепсии. Особенности инфантильных спазмов при ФКД: ранний дебют приступов, предшествующие спазмам другие типы приступов, наличие «ауры» (затихание, замирание, сосредоточение, улыбка, смех, страх, плач и пр.), фокальный компонент в структуре спазмов (включая версивный, окулотонический и окулоклонический).

4. Для диагностики ФКД и других нарушений кортикального развития как причины фармакорезистентности необходимо провести МРТ по элипротоколу, условно-регламентирующие документы этого протокола – на основании HARNESS-MRI (подходит для взрослых и детей). Обязательно режим T2/T2 Flair, толщина среза – менее 3 мм;

5. Есть особенности МРТ у детей: учитывая особенности миелинизации у детей до 2-х лет, T2/T2 Flair не информативны, а именно T1 ВИКортикальные дисплазии в незрелом мозге имеют диаметрально-противоположные взрослым характеристики: понижение сигнала в T2 ВИ и преимущественно высоким в T1 ВИФаза непригодная для визуализации дисплазий у детей 5-15 месяцев (изоинтенсивная фаза миелинизации), с 24 месяцев соответствует стандартам визуализации у взрослых. В протоколе МРТ обязательно должен быть режим WI (чувствительный к крови, кальцию) для подтверждения кавернозных ангиом, сосудистых аномалий, DVA (венозных ангиом), гемморагических изменений, и главное – ФКД 3 D. МРТ исследование должно быть проведено до или не менее, чем через 6 месяцев после полного окончания курса стероидных гормонов.

6. В клинической практике ФКД на МРТ часто ускользает от внимания нейрорадиолога, и может потребоваться повторная визуальная экспертиза снимка. Особенно нужно озаботиться экспертизой в случаях упорного течения эпилепсии. Некоторые ФКД могут быть достаточно субъективны (может быть некоторая размытость границ серого и белого вещества, атрофия и прочее). А может быть и однозначно МР-негативные ФКД, определяемые только гистологически.



7. Поэтому важно при сохранении фармакорезистентности (сохранение приступов более 18 месяцев на фоне 2 АЭП в терапевтической дозе) провести генетическое исследование, идеально – полноэкзомное секвенирование или панель «Наследственные эпилепсии». Для чего? Основной метод лечения ФКД – функциональная хирургия. Но при сочетании ФКД и генетической мутации является для пациента неперспективным для функциональной хирургии. В таких случаях актуален поиск альтернативной терапии, к которым относятся VNS-терапия и кетогенная диета.

8. VNS-терапия рекомендована в качестве дополнительной терапии с целью снижения частоты приступов у тех детей старше 4 лет и взрослых, которым не показана резекционная хирургия. При VNS-терапии имплантируется генератор импульсов, который располагают под кожей и связывают с левым блуждающим нервом на каротидном стволе.

9. Кетогенная диета (КД) особенно эффективна с эпилепсией, вызванной структурными нарушениями, она ослабляет эпигенетические модификации хроматина, главный регулятор для экспрессии генов и функциональной адаптации клетки, тем самым изменяя прогрессирование заболевания.

10. Маршрутизация центров кетогенной диеты в России: <https://www.keto-clinic.ru/> (Москва); <https://midealclinic.nethouse.ru/> (Тольятти); <http://euromed-omsk.ru/news/22536> (Омск); <https://www.ugmk-clinic.ru/article/news/ketogennaya-dieta-dlya-lecheniya-pacientov-s-epilepsiej/> (Екатеринбург).

11. Для принятия решения, подходит ли пациент для хирургической операции, нужно провести предхирургическое обследование (фаза I) и зарегистрировать в момент проведения исследования не менее 2-х эпилептических приступов, имеющих фокальное начало из одной зоны мозга (унилатерально) и совпадение этой зоны с локализацией ФКД. После этого проводится функциональное МРТ, где нейрохирург определяет зону хирургического вмешательства и исходов: не будет ли двигательного дефицита и потери речи.

12. Если МРТ головного мозга проведено по эпилептопротоколу, и заключение эксперта в области нейрорадиологии не подтверждает наличие ФКД, в таком случае говорят об МР-негативной фармакорезистентной эпилепсии. Дальнейший путь – это инвазивный ЭЭГ-мониторинг (субдуральные или глубинные электроды). Показания для проведения: неубедительные данные, расходящиеся данные, вовлеченность функционально-значимой зоны.

13. Важно при ФКД, особенно у детей младенческого возраста с частым феноменом ВБС (вторично-билатеральной синхронизации) на ЭЭГ, нельзя бесконечно подбирать различные АЭП. Необходимо как можно раньше

направить пациента на предхирургическую диагностику в специализированный центр.

### **«СПЕЦИФИКА ПРОВЕДЕНИЯ ЭЭГ У ДЕТЕЙ»**

*Беляев О.В., к.м.н., главный врач МЦ «ЭпиЦентр», ВолгГМУ, руководитель Волгоградского представительства НП «Объединение врачей-эпилептологов и пациентов».*

*Самыгин Д.В., заведующий отделением диагностики эпилепсии МЦ «ЭпиЦентр», член экспертного совета по нейрофизиологии Российской Противоэпилептической Лиги, Волгоград.*

Проведение ЭЭГ у детей раннего и дошкольного возраста требует особых навыков от персонала, проводящего обследование, и специфических знаний от врача, проводящего анализ.

Дети с тяжёлым поражением ЦНС являются частыми «гостями» в медицинских учреждениях, где им подчас проводят неприятные процедуры, такие, как забор крови, миография, внутримышечные и внутривенные инъекции, что формирует у них негативное отношение к самому факту пребывания в клиниках. В этой связи необходимо обеспечить максимально комфортную обстановку – игрушки, спокойная атмосфера и, конечно, улыбки. Все эти меры могут сделать проведение обследования более информативным, т. к. плач и протестная реакция выражаются на ЭЭГ в большом количестве двигательных артефактов, затрудняющих анализ, а подчас делающие расшифровку невозможной.

Во время обследования необходимо следовать простой логике: пока ребенок сидит спокойно и интересуется игрушками, лучше не проводить диагностические пробы; т. к. дети быстро утомляются и переключаются, то нагрузки можно начать проводить как элемент игры. Допускается включить аудиосказки или анимационные фильмы, которые отвлекут маленького пациента от процедуры. Для проведения гипервентиляции в арсенале необходимо иметь ветряную мельничку, мыльные пузыри или воздушные шары. Фотостимуляцию можно преподнести в форме фотосессии или имитации елочной гирлянды. Важной диагностической пробой является помещение ребенка в полную темноту даже с открытыми глазами. Именно это позволит оценить степень зрелости или незрелости детской коры.

При оценке кривых важно помнить о том, что патологическая активность остается неизменной по форме волн или паттернов, как в состоянии активного, так и пассивного бодрствования.

Длительность обследования не должна быть менее 30 мин.

В случае, если ребенок во время записи ЭЭГ погрузился в медленный сон, следует продолжить запись в этом состоянии. Сон – мощный активатор эпилептиформной активности. Рекомендуется одеть на пациента одежду, близко прилегающую к телу, это позволит детальнее рассмотреть подозрительные моменты двигательной активности.

Важно помнить, что эпилептические состояния стереотипны; патологическая активность устойчива по локализации и обладает специфической частотно-амплитудной «эволюцией», особенно во время приступа. Артефакты же полиморфны и хаотичны.

В сложных или подозрительных ситуациях желательно использовать параллельную видеорегистрацию с возможностью пролонгации обследования до 2-3 часов.

Обязательно разъяснить родителям то, что информативный результат обследования зависит от их собственного психологического состояния: чем спокойнее и доброжелательнее мама, тем спокойнее ребенок.

Особенности проведения ЭЭГ у детей первого года жизни:

- Запись обязательно должна включать все функциональные состояния ребенка (бодрствование, дремота, глубокий сон, спонтанное пробуждение);
- Видеорегистрация обязательна;
- Продолжительность обследования – не менее 1 часа.

Главной особенностью проведения ЭЭГ у детей до года является тщательная подготовка к обследованию:

- Малышу рекомендуется накануне помыть голову – это обеспечит хороший контакт датчиков с кожей головы.
- Родителям с собой принести: пеленку, памперс, если необходимо – бутылочку, соску.
- Лучше выбрать одежду, близко прилегающую к телу, т.к. объемные вещи на малыше затрудняют визуализацию. Проще говоря, специалист может не увидеть движения ребенка под толстым слоем одежды. В некоторых случаях может потребоваться раздеть ребенка полностью.
- К началу обследования ребенок должен быть голодным – его следует покормить сразу после того, как на него оденут шапочку с электродами и начнут запись. В процессе насыщения ребенок погружается в специфическое «сомнолентное» состояние, на фоне которого

происходит расслабление мышц тела и лица, что облегчит визуальный анализ кривых.

- Время начала обследования подбирается исходя из режима малыша. Наилучшим считается время физиологического дневного сна. Для того чтобы быть уверенными, что ребенок уснет во время обследования, рекомендуется лишение сна перед обследованием (сроки и время согласовываются со специалистом, который будет проводить обследование).

### **«ПРЕДИКТОРЫ РЕФРАКТЕРНЫХ ЭПИЛЕПСИЙ ПО ЭЭГ»**

*Троцкий Алексей Анатольевич, невролог-эпилептолог, руководитель лаборатории видео-ЭЭГ мониторинга Центра эпилептологии и неврологии им. А. А. Казаряна, Москва.*

Структурные изменения в мозге при симптоматических эпилепсиях зачастую являются фармакорезистентными.

Признаки структурных изменений в мозге по ЭЭГ:

- Устойчивое по локализации и представленности региональное замедление (в особенности дельта-диапазона), с включением разрядов эпилептиформной активности, в особенности в виде полиспайков-паттерн «фокальные быстрые эпилептиформные разряды в структуре иррегулярного замедления» (FEDoIS);
- Региональное либо латерализованное подавление корковой ритмики;
- Латерализованная избыточная быстроволновая активность (преимущественно бета-диапазона) в сочетании с контралатеральным гемипарезом, задержкой развития и эпилепсией могут указывать на гемимегалэнцефалию;
- Эпилепсия и задержка развития с наличием на ЭЭГ альфа-подобной заднепроекционной, либо диффузной активности может указывать на лисэнцефалию.

Латерализованные варианты модифицированной гипсаритмии и паттерна ESES могут указывать на наличие обширного полушарного порока мозга (например, полимикрогирия).

Паттерн «фокальная пароксизмальная быстроволновая активность» (FPFA) может указывать на наличие ограниченного порока головного мозга (например, ФКД) либо на нарушение нейрональной миграции в этой области (может быть МР-негативным)

Наличие паттерна «генерализованная пароксизмальная быстроволновая активность» (GPFA) указывает на наличие энцефалопатии.

Выраженное диффузное замедление корковой ритмики, в т.ч. в виде гипсаритмии, – также признаки энцефалопатии (при метаболических заболеваниях, генетических энцефалопатиях младенчества).

Паттерн «вспышка-подавление» у младенцев до 2 месяцев жизни – признак синдрома Отахара.

### **«АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ МИОКЛОНИЧЕСКИХ ЭПИЛЕПСИЙ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ И ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У БОЛЬНЫХ С ЭПИЛЕПСИЕЙ»**

*Петрухин Андрей Сергеевич, профессор, д.м.н., РНИМУ им. Пирогова, президент Объединения врачей-эпилептологов и пациентов, Ильина Елена Степановна, к.м.н., заведующая отделением психоневрологии № 2 РДКБ, Москва.*

Необходимо уделять внимание редким заболеваниям с мультисистемным поражением. В основном это наследственные синдромы с узнаваемым фенотипом, мы их обозначили как «поведенческие» фенотипы, т.е., кроме характерного внешнего вида (лицевого дизморфизма и строения тела), имеются расстройства поведения и снижение интеллекта, что является общим для этих синдромов, а в частности, различные неврологические и гормональные нарушения. Знание этих синдромов необходимо каждому практикующему врачу, потому что квалификация врача характеризуется, прежде всего, способностью увидеть необычное в обычном. Также необходимо уделять внимание и аутоиммунным (паранеопластическим и др.) заболеваниям нервной системы, т.к. частота выявления этих состояний в последнее время нарастает, и это обусловлено не только нашими диагностическими возможностями, но и объективными факторами. Неспецифические неврологические проявления в виде расстройства поведения и личности, эпилептические приступы, резистентные к терапии, очень схожи в дебюте с наследственными нейрометаболическими болезнями. Несомненно, и лечение, в зависимости от причины резистентной эпилепсии, в обсуждаемом контексте будет отличаться.

Предлагается алгоритм действий врача для установления как можно раннего правильного диагноза, что особенно важно при аутоиммунной патологии.

**Алгоритм диагностики миоклонических эпилепсий при метаболических и паранеопластических заболеваниях у больных с эпилепсией**



## «ГЕНЕТИКА ДЕТСКИХ ЭПИЛЕПСИЙ»

*Михайлова Светлана Витальевна, д.м.н., заведующая отделением медицинской генетики РДКБ, Москва.*

Эпилепсия – частый симптом при различных заболеваниях как ненаследственной, так наследственной природы. На сегодняшний день разработано большое число генетических тестов для уточнения этиологии эпилепсий, включающих биохимические и молекулярно-генетические исследования. Очень важно как можно раньше диагностировать заболевания из группы нарушений обмена веществ, для которых разработаны эффективные методы терапии (кофакторы ферментных реакций и/или диетотерапия и другие), что может иметь решающее значение для пациентов и их семей. В ряде случаев, несмотря на бурное развитие и внедрение в практическую медицину новых высокотехнологичных методов диагностики, затрачивается длительное время для уточнения этиологии эпилепсии. Это может быть связано со слабой информированностью врачей об алгоритмах диагностики эпилепсии, наличием разнообразных неврологических панелей в генетических лабораториях, недоступностью проведения биохимических тестов в различных регионах, а также дороговизной генетических исследований.

*Алгоритм диагностики эпилепсий в отделении медицинской генетики РДКБ включает следующие этапы:*

Рутинные клинические исследования:

КЩС + лактат до и через 40 минут после еды

Аммоний до и через 40 минут после еды

Кетоновые тела в моче и крови

Глюкоза, печеночные ферменты, щелочная фосфатаза в крови

Электролиты в крови (калий, натрий, магний)

Альфа-фетопротеин в крови

Общий анализ крови (анемия, нейтропения, тромбоцитопения и панцитопения).

«Золотым стандартом» лабораторной диагностики при дебюте эпилепсии, особенно на первом году, является определение органических кислот в моче методом газовой хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией.

При наличии высокого порога стигматизации пациента необходимо назначить:

Кариотипирование (при отрицательном ответе), рекомендовано проведение расширенного хромосомного микроматричного анализа, что позволяет диагностировать микродупликационные/микроделеционные синдромы.

Следующим этапом является секвенирование нового поколения (NGS):

- Эпилептические панели (должны включать основной набор генов, связанных с эпилептическими синдромами и заболеваниями).
- Клиническое экзомное секвенирование/полное экзомное секвенирование.
- Полное геномное секвенирование (позволяет обнаруживать потенциально патогенные делеции или дупликации у 5 % пациентов с различными эпилепсиями, в т. ч., фокальными и генерализованными эпилепсиями, эпилептическими энцефалопатиями, фебрильно-ассоциированными эпилепсиями, при различных нейродегенерациях).

Грамотное поэтапное обследование пациентов, страдающих эпилепсией, является экономически эффективным диагностическим подходом для своевременного выявления генетических причин возникновения эпилепсии у детей, что дает возможность назначения своевременного и правильного лечения, генетического консультирования, определение прогноза по заболеванию и, когда это возможно, выбора таргетной терапии.

## **«ГЕНЕТИЧЕСКИЕ СТРУКТУРНЫЕ ЭПИЛЕПСИИ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ»**

*Ноговицын Василий Юрьевич, к.м.н., «Европейский медицинский центр», Москва.*

По данным многочисленных исследований, генетические формы представляют до 70-80% всех случаев эпилепсии, из них до 40% – моногенные. Генетическую природу имеют 40-50% эпилептических энцефалопатий. Тем не менее, наследуемые формы составляют лишь 1-5%. Патогенетические

механизмы реализации генетических эпилепсий связаны с нарушениями нейронального метаболизма, мембранной и синаптической передачи, аномальным формированием нейрональных сетей.

Современные технологии массового параллельного секвенирования (next generation sequencing, NGS) позволяют выявлять мутации, ассоциированные с эпилепсией. Обнаружение генетической аномалии дает возможность уточнения диагноза, определения индивидуального и семейного прогноза, позволяет исключить ненужные диагностические тесты и потенциально опасные препараты. Появляются возможности прецизионной («таргетной») терапии генетических форм эпилепсии.

Таргетное лечение основано на возможности выбрать метод лечения в зависимости от механизма, связанного с конкретной мутацией. Появляется возможность влиять на механизмы генерации и распространения электрической активности, что обеспечивает повышение предсказуемости и эффективности терапии, преодоление резистентности, предотвращение развития эпилептической энцефалопатии. Примерами «таргетного» подхода могут служить введение в терапию туберозного склероза эверолимуса, при синдроме Драве – применение стирипентола и исключение из терапии блокаторов натриевых каналов, при эпилепсии вследствие мутации KCNQ2, наоборот, – прием препаратов, блокирующих натриевые каналы. Известна эффективность кетогенной диеты при дефиците GLUT1. Разрабатываются новые подходы с введением в терапию препаратов, не считающихся антиэпилептическими, но способных подавлять приступы при генетических эпилепсиях, – фенфлурамина при синдроме Драве, хинидина при эпилепсии с мутацией KCNT1, мемантина при мутациях GRIN2A. Проводятся исследования ингибитора PIK3CA (Alpelisib) при эпилепсии с мутацией PIK3CA. В экспериментах показан антиэпилептический эффект введения в рацион галактозы при мутации SLC35A2.

Мутации некоторых генов приводят к нарушению формирования коры головного мозга с появлением генетических структурных эпилепсий – уже упоминавшийся туберозный склероз при мутациях TSC1, TSC2. Мутации гена DEPDC5 – причина 12-37% наследуемых форм эпилепсии. Морфологический субстрат – фокальные кортикальные дисплазии (ФКД), в т. ч. МР-негативные. Возможно сочетание 1 и 2 типов ФКД у одного пациента. Для мутаций DEPDC5 характерно разнообразие фенотипов, в т.ч. считавшихся «неструктурными», – эпилептические спазмы, семейная эпилепсия с переменными фокусами, аутосомно-доминантная ночная лобная эпилепсия, семейная височная эпилепсия, случаи роландической эпилепсии. Структурные аномалии могут быть ассоциированы с мутациями других генов: CNTNAP2, PTEN, STRADA, AKT3,



RHEB и даже SCN1A. В некоторых случаях мутации являются соматическими, т.е. выявляются только непосредственно в клетках мозга (дисморфичные нейроны и баллонные клетки ФКД) и не выявляются в ДНК, получаемой из клеток крови. Делаются попытки выявления соматических мутаций в буккальном эпителии, ликворе.

Хирургическое лечение может быть успешным при генетических структурных эпилепсиях, примером может служить резекция эпилептогенных туберов при туберозном склерозе, либо патологической ткани при ФКД.

Тем не менее, генетическая диагностика может быть связана с рисками диагностических ошибок из-за особенностей конкретного образца ДНК, технических погрешностей, многообразия фенотипов и вероятности случайных находок. При подтверждении некурабельных заболеваний вероятны тяжелый эмоциональный эффект для пациента и членов семьи, социальные последствия и финансовые проблемы, в т. ч. из-за ограничений в покрытии «генетических» диагнозов медицинским страхованием.

Таким образом, можно утверждать, что генетическая диагностика с применением NGS дает революционно новые возможности в диагностике эпилепсии. При этом структурные и генетические формы не взаимоисключающие понятия, а частое сочетание, при котором потенциально возможны и медикаментозное, и хирургическое лечение. Главное преимущество «таргетного» подхода с учетом генетических нарушений – сокращение «диагностической одиссеи», уточнение прогноза, рост возможностей таргетной терапии как самостоятельной и дополнительной модальности. Следует планировать диагностику с учетом потенциальных выгод и рисков для пациента.

### **«ЭПИЛЕПСИИ НЕУТОЧНЕННЫЕ»**

*Воронкова Кира Владимировна, д.м.н., профессор, РНИМУ им. Пирогова, ЦКБ РАН, вице-президент НП «Объединение врачей-эпилептологов и пациентов», Москва.*

По данным Международной Противозепилептической Лиги (ILAE), у 1/3 пациентов с эпилепсией ставится диагноз «эпилепсия неуточненная» (G40.9), т.е. диагноз эпилепсии очевиден, однако невозможно на данном этапе установить ее форму. Причины могут быть разные: отсутствуют или не описаны нейрорадиологические корреляты, а также неадекватно интерпретированы или отсутствуют ЭЭГ-корреляты, может быть, клиника неспецифична.

Эпилепсия неуточненная встречается у детей и взрослых. В детском возрасте форму эпилепсии бывает сложно установить, поскольку сложно в

целом определиться в многообразии форм, отмечается незнание генетических заболеваний среди врачей. Во взрослом возрасте проблема связана с клинической стороной вопроса (например, идиопатические генерализованные эпилепсии часто имеют фокальные черты в кинематике приступов), а также с диагностикой (региональные черты на ЭЭГ при ИГЭ, отсутствие адекватной ЭЭГ, отсутствие адекватной нейровизуализации).

В отношении типов приступов ILAE (2017г.) предлагает на первом этапе диагностики квалифицировать тип приступа «с неизвестным началом». В отношении форм эпилепсии ILAE (2017г.) предлагает на втором этапе диагностики рассматривать форму эпилепсии как «сочетанные генерализованные и фокальные эпилепсии» и «неизвестная» (*unknown*). Кроме того, может быть не диагностирован эпилептический синдром («фокальная эпилепсия неизвестной этиологии», «генерализованная эпилепсия»). Последнее – достаточно опасно, поскольку, например, фокальные черты на ЭЭГ у пациента 2-3 декады жизни – это не повод выставить диагноз «фокальная эпилепсия неизвестной этиологии» в связи с доказанным фактом наличия у пациентов с ИГЭ очаговых черт - как в кинематике приступов, так и на ЭЭГ.

Во многих случаях победой клинициста является сам факт, что раскрывается причина внезапного и странного нарушения состояния здоровья больного и ставится диагноз эпилепсия даже без уточнения ее формы или происхождения;

Однако со временем диагноз может уточняться. Например, снимки головного мозга или результаты электроэнцефалографического исследования могут быть подвергнуты повторной экспертной оценке; качество изначально выполненного исследования может быть низким, и врач может рекомендовать выполнить исследование заново. Возможно, пациент сможет привести какие-то дополнительные сведения об особенностях клиники его заболевания.

В целом же для пациента «эпилепсия неуточненная» – более приоритетный диагноз, чем неправильно уставленная форма эпилепсии, и имеет очень большой спектр терапевтических подходов.

Для лечения «эпилепсии неуточненной» должны выбираться препараты широкого действия: вальпроевая кислота, леветирацетам, топирамат, ламотриджин, зонисамид, а также в комбинированной терапии – перампанел и бриварацетам с учетом возрастных показаний. Проблемой может быть только тот факт, что зачастую «эпилепсии неуточненной» нет в показаниях для назначения противоэпилептического препарата. В этой связи можно пробовать склонить диагноз в пользу более вероятной формы.

## «НЕ ВСЕ «РЕЗИСТЕНТНЫЕ» ПРИСТУПЫ – ЭПИЛЕПСИЯ»

*Бархатов Михаил Валерьевич, к.м.н., директор Центра эпилептологии и детской неврологии М. В. Бархатова ФГБУЗ СМКЦ ФМБА России, главный детский невролог Сибирского ФО МЗ РФ, руководитель Сибирского представительства НП «Объединение врачей-эпилептологов и пациентов», Красноярск.*

Единственное неопровержимое доказательство того, что у человека нет эпилепсии, – это то, что у него нет приступов и эпилептиформных изменений на видео-электроэнцефалографии (ВЭЭГ) при условии того, что он не получает антиэпилептический препарат (АЭП), считает автор.

Согласно мнению современных специалистов (Chadwick, Smith, 2002; Kanner, Balabanov, 2002; Panayiotopoulos, 2010; Cook, 2019), при консультации пациента при подозрении на эпилепсию или неэпилептический пароксизм невролог должен обратить внимание на:

- мельчайшие детали пароксизма, описываемые пациентом и свидетелями;
- обстоятельства, при которых возник пароксизм;
- время и циркадное распределение пароксизмов;
- позу, в которой возник пароксизм (стоя, сидя или лежа);
- влияние активности на пароксизм (покой или при физической нагрузке);
- возможный провокатор, чем усиливается пароксизм, или как можно облегчить/прекратить его;
- анамнез болезни и эпилепсии у родственников;
- характер и скорость восстановления, наличие каких-либо очаговых симптомов после эпизода;
- то, чем занимался пациент днем и вечером до эпизода;
- то, было ли недосыпание или другие проблемы со здоровьем на кануне пароксизма;
- то, был ли необычный стресс или тревога.

При повторных пароксизмах необходима видеозапись свидетелями на телефон эпизода (Cook, 2019).

Основные аспекты правильной диагностики и лечения неуточненного пароксизма:

- Перед началом терапии эпилепсии необходимо убедиться, что у пациента эпилептические приступы (3-40% больных, получающих препараты для лечения «эпилепсии», не страдают этим заболеванием);

- Около 20% людей всех возрастов в мире имеют на ЭЭГ незначительное функциональное отклонение, которое часто интерпретируется врачом как подтверждающее эпилепсию;

- Неправильная интерпретация ЭЭГ – одна из наиболее частых причин того, что 25% пациентов, направленных в специализированную клинику с явно рефрактерной эпилепсией, вообще не болели эпилепсией;

- Комбинированная терапия АЭП при неэпилептических приступах встречается минимум у 10% пациентов (Benbadis et al., 2001), но это число намного выше (Reuber et al., 2003).

Как заподозрить неэпилептические пароксизмы у ребенка с подозрением на эпилепсию? В 2007 г. Patel et al. описали сочетание из 5 основных критериев, когда диагноз неэпилептических пароксизмов наиболее вероятен:

1. Если у ребенка или подростка частые приступы,
2. Несмотря на адекватную терапию,
3. Когда приступы имеют атипичные клинические проявления,
4. На ЭЭГ всегда норма,
5. И эти события усугубляются стрессом или другими внешними событиями.

Согласно действующей классификации Всемирной Противозэпилептической Лиги (2020), все неэпилептические пароксизмы можно разделить на 6 основных групп: синкопе и аноксические пароксизмы; поведенческие, психологические и психиатрические пароксизмы; нарушения, связанные со сном; пароксизмальные нарушения движений; нарушения, ассоциированные с мигренью; разные нарушения. Каждая группа подразделяется далее на 5-15 подгрупп.

Таким образом, для успешной постановки диагноза и дальнейшего эффективного лечения пациента с подозрением на эпилепсию изначально необходимо убедиться в том, что у человека «эпилепсия». Для постановки правильного диагноза неврологу необходимо задать пациенту правильные вопросы и грамотно собрать анамнез заболевания. Видеозапись пароксизмы может сыграть ключевую роль в постановке диагноза и определении дальнейшей тактики терапии.

## **«ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ»**

*Ким Сергей Афанасьевич, врач-нейрохирург, нейрохирургическое отделение №1  
ФЦН, Новосибирск.*

При невозможности достичь устойчивой ремиссии приступов при применении 2 одобренных базовых для данной формы эпилепсии АЭП в монотерапии или в комбинации, при наличии в среднем 1 приступа в месяц за период наблюдения 18 месяцев эпилепсия считается резистентной (Berg A.T. 2006), что является показанием для направления пациентов к нейрохирургу. В случае выявления или подозрения на структурную патологию головного мозга, являющейся причиной приступов, проводится нейрохирургическое обследование.

Основная цель предхирургического обследования – проведение длительного, от суток и более, видео-ЭЭГ-мониторинга с целью фиксации иктальных событий.

В детских неврологических отделениях нет условий для проведения суточного видео-ЭЭГ-мониторинга, т.е. отсутствует возможность предхирургического обследования пациентов с эпилепсией. В связи с этим предхирургический этап проводится на хирургических койках, что обуславливает длительное ожидание госпитализации из-за загруженности коек.

После записи минимум 2 типичных приступов и расшифровки видео-ЭЭГ-мониторинга проводится мультидисциплинарный консилиум в составе: эпилептолог (невролог), нейрофизиолог, врач лучевой диагностики, нейропсихолог, нейрохирург. Предлагаются возможные варианты лечения данного пациента. Пациент может быть направлен на инвазивный этап, приглашен на удаление очага или на паллиативное лечение (стимуляция блуждающего нерва).

## **«ПРЕХИРУРГИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ДЕТЕЙ С РЕЗИСТЕНТНЫМИ ЭПИЛЕПСИЯМИ»**

*Айвазян Сергей Оганесович, к.м.н., ведущий научный сотрудник НПЦ  
специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого,  
руководитель отделения эпилептологии и лаборатории видео-ЭЭГ мониторинга  
МЦ «Невро-Мед», Москва.*

Лечение фармакорезистентной эпилепсии (ФРЭ) является крайне сложной задачей. Особенно трудоемким и требующим колоссальных временных и интеллектуальных затрат является предхирургическое обследование пациентов.

К сожалению, в настоящее время в РФ отсутствуют нормативные документы, содержащие алгоритм действий, помогающий практическому неврологу в ведении фармакорезистентных больных. В этой связи низкий уровень медицинской помощи пациентам с ФРЭ сохраняется в России уже много лет. Необходимость кардинальных перемен в области эпилептологии очевидна уже давно. Крайне актуальным, с нашей точки зрения, является создание на территории РФ сети специализированных эпилептологических центров 4-го уровня (классификация Национальной Ассоциации эпилептологических центров США, NAEC), объединенных общей идеологией и методологией, и определение их местоположения в регионах в зависимости от плотности населения. При этом нет никакой необходимости выделять отдельные, дополнительные территории и возводить новые здания клиник. Достаточно дооснастить многопрофильные клиники, уже существующие во всех крупных региональных центрах страны, имеющие в своем составе отделения неврологии и нейрохирургии, а также сосредоточить максимальное внимание на повышении уровня квалификации неврологов и нейрохирургов, работающих в этих клиниках.

Из вышесказанного становится понятным, что в настоящее время крайне сложный и трудоемкий процесс предхирургического обследования, так необходимый пациентам с ФРЭ, почти полностью держится на энтузиазме врачей, отдающих огромное количество сил и времени, несмотря на отсутствие финансирования этого направления со стороны государства. Кроме того, подавляющее большинство высокотехнологичных методов, применяющихся в рамках предоперационного обследования, в РФ является исключительно коммерческой услугой и ложится тяжелым финансовым бременем на плечи семей пациентов-инвалидов, и без того нуждающихся в финансовой помощи.

Несмотря ни на что, мы надеемся на прогресс в организации медицинской помощи больным эпилепсией в нашей стране в ближайшие годы, и эта конференция является одним из шагов к этому.

### **«СТИМУЛЯЦИЯ БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА»**

*Воронкова Кира Владимировна, д.м.н., профессор, РНИМУ им. Пирогова, ЦКБ РАН, вице-президент НП «Объединение врачей-эпилептологов и пациентов, Москва.*

Стимуляция блуждающего нерва, или VNS-терапия (VNS – vagus nerve stimulation), рекомендована в качестве дополнительной терапии с целью снижения частоты приступов у тех детей и взрослых с фармакорезистентной эпилепсией (ФРЭ), которым не показана резекционная хирургия. Согласно российскому руководству к использованию метода, также, как и Европейским

рекомендациям, ограничений по возрасту нет. В Европе это метод одобрен для лечения ФРЭ в 1994 г.

При VNS-терапии имплантируется генератор импульсов, который располагают под кожей и связывают с левым блуждающим нервом на каротидном стволе посредством электрода. Отрицательно заряженный электрод генерирует потенциал действия, который распространяется афферентно к головному мозгу по сенсорным волокнам. Эфферентное распространение потенциала действия в основном заблокировано положительно заряженным электродом.

Противоэпилептический эффект стимуляции блуждающего нерва достигается через комплексное воздействие, выделяют 3 основных механизма. VNS-терапия приводит к изменению выделения и высвобождения нейромедиаторов норадреналина, ГАМК, серотонина, аспартата; меняется количество рецепторов, чувствительных, в частности, к ГАМК. Помимо этого, стимуляция блуждающего нерва влияет на мозговой кровоток таких значимых для эпилептогенеза отделов, как таламус и кора головного мозга. Стимуляция блуждающего нерва также приводит к десинхронизации иктального паттерна на электроэнцефалограмме.

Эффективность метода, по данным разных авторов, составляет 50-65% респондеров (т. е. пациентов, у которых частота приступов уменьшались на  $\geq 50\%$ ), в детской популяции. Rossignol E, et al. 2009 показали более высокий уровень эффективности – 68%. Эффективность тем выше, чем раньше от дебюта эпилепсии был имплантирован генератор. Доля респондеров постепенно нарастает с течением времени. В ряде случаев удается достичь ремиссии (в разных литературных источниках – от 5 до 20%). Помимо влияния на частоту приступов, также было показано снижение тяжести оставшихся приступов, уменьшение продолжительности приступов и постиктального восстановления. Также известно положительное влияние VNS-терапии на когнитивные функции и настроение, в ряде стран этот метод также зарегистрирован для лечения труднокурабельной депрессии.

Спектр побочных эффектов существенно отличается от таковых у лекарственных средств и связан с раздражением n.vagus и его ветвей и утеканием тока к соматическим волокнам блуждающего нерва. Побочные эффекты отмечаются только в период стимуляции, к наиболее частым относятся парестезии в области генератора, кашель, фарингит, осиплость, диспноэ.

Противопоказано применение VNS-терапии в случае ранее перенесенной двусторонней или левосторонней цервикальной ваготомии, униполярной

диатермии и у пациентов с клинически значимым нарушением сердечного ритма.

Доказательная база эффективности и безопасности стимуляции блуждающего нерва посвящено составляет более 1000 публикаций и продолжает расти.

Имплантация стимулятора блуждающего нерва в РФ осуществляется в рамках оказания высокотехнологичной медицинской помощи в нейрохирургических центрах федерального и регионального уровня.

## **«ВОЗМОЖНА ЛИ ВАКЦИНАЦИЯ У ДЕТЕЙ С РЕФРАКТЕРНЫМИ ЭПИЛЕПСИЯМИ?»**

*Рахманина Ольга Александровна, к.м.н., доцент, ТюмГМУ, врач-невролог, эпилептолог, ГАУЗ ТО «Областной лечебно-реабилитационный центр», руководитель Тюменского представительства НП «Объединение врачей-эпилептологов и пациентов».*

Если педиатру необходима консультативная помощь в отношении возможностей вакцинации детей с эпилепсией, в т. ч. рефрактерными формами, рекомендации невролога (эпилептолога) должны даваться в соответствии с нормативной документацией РФ (Федеральный закон №157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней», соответствующие приказы, национальный календарь профилактических прививок, методические указания МЗ РФ и их обновления).

Недопустимым является использование врачом в своих рекомендациях ложных, необоснованных противопоказаний к вакцинации у детей с эпилепсией, в т. ч. рефрактерной, т. к. это может повлиять на своевременность оказания специализированной медицинской помощи, учитывая статью 5 пункта 2 №157-ФЗ: «Отсутствие профилактических прививок влечет временный отказ в приеме граждан в образовательные и оздоровительные учреждения в случае возникновения массовых инфекционных заболеваний или угрозы возникновения эпидемий».

- Согласно МЗ РФ, Приказ от 21 марта 2014 г. N 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» (в ред. Приказов Минздрава РФ от 16.06.2016 N 370н, от 13.04.2017 N 175н, от 19.02.2019 N 69н, от 24.04.2019 N 243н); М42 Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами национального календаря прививок: Методические указания.—М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2002.— 16 с. Утверждены главным санитарным врачом Г. Г.



Онищенко 9 января 2002 г. МУ 3.3.1.1095—02; МЗ РФ. ПИСЬМО от 23 августа 2017 года N 15-2/10/2-5896 [О методических рекомендациях по проведению вакцинопрофилактики, с целью практического использования для решения вопроса возможности проведения профилактических прививок при подозрении риска развития поствакцинального осложнения], противопоказанием к вакцинации являются:

1. Все вакцины – сильная реакция или поствакцинальное осложнение на предыдущее введение данной вакцины. К одному из поствакцинальных осложнений относятся афебрильные судороги.
- ✓ АКДС (цельноклеточная) – прогрессирующее заболевание нервной системы, афебрильные судороги в анамнезе. Вакцины АДС, АДС-м, АД-м – постоянных противопоказаний нет. Наличие фебрильных судорог при введении предыдущей дозы вакцины не является противопоказанием к введению АКДС; после ее введения целесообразно назначение парацетамола (10–15 мг/кг 3–4 раза в день) в течение 1–2 суток.

Временным противопоказанием к вакцинации относятся:

1. Все живые вакцины, в т.ч. оральная полиомиелитная вакцина (ОПВ) – иммуносупрессия. При эпилепсии/эпилептических энцефалопатиях у детей иммуносупрессия может наблюдаться при использовании преднизолона в дозе 2 мг/кг/сут п/э или per os (или 20 мг/сут детям с весом более 10 кг) в течение 14 дней и более. Таким пациентам допускается введение живых вакцин через 1 месяц и более после окончания кортикостероидной терапии.
2. При плановой хирургии фармакорезистентной эпилепсии, поскольку оперативное вмешательство представляет собой сильное стрессовое воздействие, способное влиять на иммунные реакции, иммунизацию, без крайней необходимости, проводить раньше, чем через 3–4 недели, не следует. В случае предстоящей плановой операции прививки следует провести не позже, чем за 1 месяц до операции.
3. При констатации эпилептологом обострения эпилепсии также допустима следующая предусмотренная в нормативной документации рекомендация: «Острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний являются временными противопоказаниями для проведения прививок. Плановые прививки проводятся через 1-2 недели после выздоровления или в период реконвалесценции или ремиссии».

В отношении туберкулинодиагностики:

1. Из Приказа МЗ РФ от 21.03.2003 N 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в российской федерации», Приложение N4. Инструкция по применению туберкулиновых проб, следует:

Противопоказания для постановки туберкулиновых проб с 2 ТЕ в период массовой туберкулинодиагностики: кожные заболевания, острые и хронические инфекционные и соматические заболевания (в т. ч. эпилепсия) в период обострения. Пробу Манту ставят через 1 месяц после исчезновения клинических симптомов или сразу после снятия карантина.

2. Из инструкции по медицинскому применению препарата Диаскинтест® (Согласовано МЗ России ЛСР-006435/8 -270618): противопоказание – эпилепсия.

### **«ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, НЕЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ В РФ, ПО ПОКАЗАНИЯМ, НЕ УПОМЯНУТЫМ В ИНСТРУКЦИИ. КАК ПРАВИЛЬНО ОФОРМИТЬ МЕДИЦИНСКУЮ ДОКУМЕНТАЦИЮ»**

*Герцен Антон Петрович, заведующий областным центром диагностики и лечения эпилепсии Оренбургского областного клинического психоневрологического госпиталя ветеранов войн, руководитель Оренбургского представительства НП «Объединение врачей-эпилептологов и пациентов».*

На сегодняшний день можно констатировать, что назначение лекарственных средств (далее – ЛС), не предусмотренное инструкцией по применению, является не только медицинской, но и правовой проблемой. Сразу приведем легальную дефиницию понятия «лекарственные средства», содержащуюся в ст. 4 ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ: «Лекарственные средства – это вещества, применяемые для профилактики, диагностики, лечения болезни, предотвращения беременности, получение из крови плазмы крови, а также органов, тканей человека или животного, растений, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий»<sup>1</sup>.

По классификации off-label-назначения подразделяются следующим образом:

- использование в возрасте, официально не разрешенном в инструкции по медицинскому применению;

---

<sup>1</sup> Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ [Электронный ресурс]: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW)

- назначение ЛС по незарегистрированным показаниям;
- использование ЛП при наличии противопоказаний к его применению;
- использование в дозах, отличных от указанных в инструкции данного ЛП, нарушение кратности и длительности применения;
- назначение неблагоприятных лекарственных комбинаций; применение по неоговоренному в инструкции пути введения ЛП<sup>2</sup>.

При этом, к сожалению, off-label-назначения далеко не всегда приводят к ожидаемым положительным результатам, так, серьезные последствия при применении ЛП с нарушениями предписаний инструкции развиваются в 68,2% случаев, в т. ч. Летальные исходы – в 9,8% случаев. Наиболее частыми ошибками, приведшими к летальным исходам, были применение ЛП в неадекватных дозах (40,9%), нерациональный выбор препарата (16%) и неправильный путь введения ЛП (9,5%)<sup>3</sup>.

В случае неблагоприятного исхода off-label-лечения<sup>4</sup> врач будет нести полную юридическую ответственность.

В Российской Федерации отсутствуют критерии off-label-назначения и не сформирована практика надлежащего применения ЛС вне инструкции, хотя некоторые шаги в этом направлении были предприняты, о чем будет сказано ниже.

Базовым законом в сфере здравоохранения остается Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ (далее – Закон № 323-ФЗ)<sup>5</sup>. В одной из недействующих редакций Закона № 323-ФЗ имелась ст. 43, санкционировавшая применение ЛС у детей по off-label-показаниям только в том случае, если это показание находится на регистрации в Министерстве здравоохранения РФ, а состояние, при котором данное ЛС будет применяться по незарегистрированному показанию, представляет непосредственную угрозу жизни ребенка. Для подобных назначений требовалось письменное согласие законных представителей ребенка.

Согласно ст. 37 действующей редакции Закона № 323-ФЗ медицинская помощь организуется и оказывается на основе стандартов медицинской помощи.

---

<sup>2</sup> Титова А.Р., Асецкая И.Л., Поливанов В.А., Зырянов С.К. Российское исследование «off-label» назначений лекарственных препаратов в педиатрической практике: 2015 год vs 2012 год // Качественная клиническая практика. 2016. № 4. С. 55.

<sup>3</sup> Кутехова Г.В., Лепяхин В.К., Романов Б.К. Выявление назначения лекарственных средств с нарушениями предписаний инструкции (off-label) в педиатрической практике // Ведомости НЦЭСМП. 2012. № 3. С. 23.

<sup>4</sup> В судебно-медицинской литературе неблагоприятные исходы лечения классифицируются на врачебные ошибки; несчастные случаи; наказуемые упущения (Колоколов Г.Р., Махонько Н.И. Медицинское право: учебное пособие. М.: Дашков и К, 2009. С. 205).

<sup>5</sup> Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ [Электронный ресурс]: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW)

Стандарт медицинской помощи разрабатывается в соответствии с номенклатурой медицинских услуг и включает в себя усредненные показатели частоты предоставления и кратности применения, зарегистрированных на территории Российской Федерации лекарственных препаратов (с указанием средних доз) в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата.

В ч. 5 ст. 37 Закона № 323-ФЗ указано, что назначение и применение лекарственных препаратов, медицинских изделий и специализированных продуктов лечебного питания, не входящих в соответствующий стандарт медицинской помощи, допускаются в случае наличия медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии. Данное положение подтверждается судебной практикой высших инстанций. Так, Верховный Суд РФ указал, что стандарт медицинской помощи является основным ориентиром, определяющим, какие ЛП должны использоваться при оказании медицинской помощи согласно номенклатуре. Но в случае наличия медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям) и по решению врачебной комиссии допускается использование иных ЛП, нежели те, которые включены в стандарт медицинской помощи<sup>6</sup> (при этом действует правило, предусмотренное ст. 80 Закона № 323-ФЗ: назначение и применение по медицинским показаниям лекарственных препаратов, не входящих в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, в случаях их замены из-за индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям не может быть оплачено за счет пациентов)<sup>6</sup>.

Норма ч. 5 ст. 37 Закона № 323-ФЗ корреспондирует с положениями ст. 48 Закона № 323-ФЗ, согласно которым врачебная комиссия создается в медицинской организации в целях осуществления оценки качества, обоснованности и эффективности лечебно-диагностических мероприятий, в т. ч. назначения лекарственных препаратов, обеспечения назначения и коррекции лечения в целях учета данных пациентов при обеспечении лекарственными препаратами.

В соответствии с пп. 6 и 8 Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения<sup>7</sup>, медицинским работникам запрещается оформлять рецепты в том числе:

- при отсутствии у пациента медицинских показаний;

---

<sup>6</sup>Научно-практический комментарий к Федеральному закону от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (постатейный) / под общ.ред. А.А. Кирилловых. М.: Деловой двор, 2012. С. 148.

- на незарегистрированные лекарственные препараты;

- на лекарственные препараты, которые в соответствии с инструкцией по медицинскому применению предназначены для применения только в медицинских организациях.

Тем не менее, при наличии медицинских показаний (индивидуальная непереносимость, по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии медицинской организации осуществляется назначение и оформление назначения ЛП, не входящих в стандарты оказания медицинской помощи. Решение врачебной комиссии медицинской организации фиксируется в медицинской документации пациента и в журнале врачебной комиссии.

Из вышеизложенного можно сделать вполне обоснованный вывод о том, что применение ЛС не в соответствии с инструкцией исчерпывающе урегулировано, поскольку единственное требование к off-label-назначениям, формализованное в нормативных правовых актах, заключается в том, чтобы данные назначения осуществлялись по решению врачебной комиссии. Следует отметить, что судебные акты выносятся во многом исходя из наличия или отсутствия решения врачебной комиссии.

Положение, утвержденное Приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям» от 9 августа 2005 г. №494<sup>7</sup> (далее - Приказ № 494), допускает применение незарегистрированных в Российской Федерации ЛС «в случае необходимости индивидуального применения по жизненным показаниям».

Согласно данному положению, перед началом применения лечащий врач должен проинформировать пациента (родителей или законных представителей) о лекарственном средстве, об ожидаемой эффективности предлагаемой терапии, о безопасности лекарственного средства, степени риска для пациента, а также о действиях в случае непредвиденных эффектов влияния ЛС на состояние его здоровья. Не разрешенные к применению, но находящиеся на рассмотрении в установленном порядке ЛС могут использоваться в интересах пациента только после получения его добровольного письменного согласия, а для лечения лиц, не достигших возраста (несовершеннолетних), – только при непосредственной угрозе их жизни и с письменного согласия их законных представителей. Однако, исходя из содержания Приказа № 494, вряд ли позволительно делать вывод о том, что законодатель «допускает применение ЛС не по инструкции, а по

---

<sup>7</sup> Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 9 августа 2005 года № 494 «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям» [Электронный ресурс]: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW)

жизненным показаниям»<sup>8</sup>, просто потому, что речь идет о незарегистрированных ЛС, а вовсе не о назначении off-label.

Таким образом, единственной легальной возможностью off-label-назначения, является назначение через врачебную комиссию. При этом следует помнить, что заседания врачебной комиссии проводятся не реже одного раза в неделю на основании планов-графиков, утверждаемых руководителем медицинской организации. В случае необходимости, по решению руководителя медицинской организации, могут проводиться внеплановые заседания врачебной комиссии<sup>9</sup>. При этом, off-label-назначения в настоящее время являются не локальным эпизодом, а едва ли не повседневной практикой, и совсем неочевидна возможность собрать заседание врачебной комиссии медицинского учреждения по каждому случаю назначения ЛС не в соответствии с требованиями инструкции. Кроме того, нередки случаи, когда назначение и применение ЛС off-label может оказать существенное влияние на ход болезни пациента, а необходимость проведения лечения тем или иным препаратом бывает значительно ограничена лимитом времени.

Возможным альтернативным решением является информированное согласие пациента на применение ЛС не в соответствии с инструкцией. При этом до пациента необходимо довести исчерпывающую информацию обо всех возможных побочных эффектах и осложнениях, возникающих при применении конкретного ЛП в соответствии инструкциями по их применению, которые врач должен предоставить для ознакомления. Безусловно, возможность назначения

---

<sup>8</sup>Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Комкова Н.А. Назначение лекарственных средств не в соответствии с официальной инструкцией по применению (off-label). Возможные причины, виды и последствия. Правовое регулирование в Российской Федерации // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017. № 13 (5). С. 671.

<sup>9</sup>Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 5 мая 2012 г. № 502н «Об утверждении Порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации» [Электронный ресурс]: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW)

ЛП не в соответствии с требованиями инструкции по информированному согласию пациента должна быть законодательно закреплена в базовом Законе № 323-ФЗ или в каком-либо из подзаконных актов.

Несмотря на широкий спектр противоэпилептических препаратов, представленных на сегодняшний день на рынке РФ, только часть из них может быть использована в педиатрической практике в виду возрастных ограничений, согласно инструкции. Вариабельность различных форм эпилепсии и эпилептических синдромов, существенно преобладает в детской популяции над взрослой. Тяжелое течение эпилепсии в детском возрасте часто сопровождается снижением когнитивных и поведенческих функций, инвалидизируя пациента, что требует применения препаратов, не зарегистрированных на территории РФ. Данные лекарственные средства, доказали свою безопасность и эффективность в многочисленных исследованиях и широко используются для лечения эпилепсии у детей за рубежом.

За последний год часть препаратов были зарегистрированы на территории РФ, однако отсутствие препарата в аптечной сети, делает его по-прежнему недоступным для пациентов: клобазам (таблетки, капсулы), этосуксимид (капсулы, сироп, капли). В списке незарегистрированных препаратов в РФ остаются средства «скорой помощи» при приступах, позволяющие избегать инъекционного введения, что делает возможным оказать пациенту первую помощь людям не имеющим медицинского образования (родственникам, учителям, тьюторам), купировать серийные и статусные приступы у детей и взрослых - мидазолам (раствор оромукозальный). Отсутствие в аптеках препаратов вигабатрин (таблетки) и осполота (таблетки), фенобарбитал (эликсир, раствор для инъекций), делают невозможным оказание быстрой помощи и правильного подбора противоэпилептической терапии при эпилептических энцефалопатиях у детей (синдром Веста и эпилепсия с электрическим статусом медленного сна, синдром Ландау-Клеффнера и др.), однако длительный подбор терапии чреват нарастающими и в последствии не восстановимыми, когнитивными и поведенческими нарушениями у детей. В настоящее время нет возможности получения канабидиола и стирипентола, применяемые в лечении тяжелых эпилептических энцефалопатий (синдром Драве) и других форм рефрактерных эпилепсий с катастрофическим течением. Появление данных препаратов на рынке РФ даст возможность врачам быстрее оказывать таргетную медицинскую помощь маленьким пациентам, избегать прогрессирующих нарушений когнитивных функций и поведения у детей вследствие длительно подбираемой терапии, снизит количество и длительность госпитализаций.