

РУССКИЙ ЖУРНАЛ

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

ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

RUSSIAN JOURNAL OF CHILD NEUROLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

*Эффективность и переносимость
Сейзара в лечении эпилепсии (опыт
Института детской неврологии
и эпилепсии им. Святителя Луки)*

*Ведение пациентов с единичными
и редкими эпилептическими
приступами*

*Обзор противосудорожной терапии
у доношенных и недоношенных
новорожденных*

*Трудности дифференциальной
диагностики синдрома
Гийена-Барре у детей*

ТОМ 16

№

2

2 0 2 0



<http://rjdn.abvpress.ru>

«Русский журнал детской неврологии» входит в перечень ведущих рецензируемых научных периодических изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор, зарегистрирован в базе данных Scopus, CrossRef, статьи индексируются с помощью идентификатора цифрового объекта (DOI).

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ



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

www.rjcn.ru

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

ТОМ 15
№ 2
2 0 2 0

Учредители:
А.С. Петрухин, К.Ю. Мухин

Адрес редакции:
115478, Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Статьи направлять ответственному секретарю О.А. Пылаевой
e-mail: rjcn@epileptologist.ru

Координатор по связям с общественностью, журналист
Е.К. Монсеева

Редактор А.В. Лукина
Корректор М.А. Андросова
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка О.В. Гончарук

Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Руководитель проекта
А.В. Донских,
+7 (499) 929-96-19,
a.donskih@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий

и массовых коммуникаций
ПИ № ФС 77-22926
от 12 января 2006 г.

При полной или частичной перепечатке материалов ссылка на журнал «Русский журнал детской неврологии» обязательна.

Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов.

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции.

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

Русский журнал детской неврологии.
2020. Том 15. № 2. 1–68.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2020

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 88083

Отпечатано в типографии ООО «Медиаколор»
Тираж 2000 экз.

www.rjcn.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

Белопасов Владимир Викторович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, главный невролог Южного федерального округа, член научного совета по неврологии РАН и Минздрава России, заведующий кафедрой нервных болезней ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России (Астрахань, Россия)

Белоусова Елена Дмитриевна, д.м.н., профессор, руководитель отдела психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Власов Павел Николаевич, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

Кравцов Юрий Иванович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАЕН, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой неврологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России (Пермь, Россия)

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

Маслова Ольга Ивановна, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующая отделом психоэмоциональной разгрузки, когнитивной поддержки и коррекционно-восстановительной помощи Научно-исследовательского института профилактической педиатрии и восстановительного лечения ФГАНУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Москва, Россия)

Прусиков Владимир Федорович, д.м.н., профессор, главный внештатный детский невролог Минздрава Республики Татарстан, заведующий кафедрой детской неврологии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Казань, Россия)

Рудакова Ирина Геннадьевна, д.м.н., профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», врач высшей категории, заслуженный работник здравоохранения Московской области (Москва, Россия)

Холин Алексей Александрович, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Евтушенко Станислав Константинович, д.м.н., профессор, член Американской академии церебрального паралича, детский невролог, эпилептолог, клинический нейроиммунолог, заведующий кафедрой детской неврологии факультета последиplomного образования Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького (Донецк, Украина)

Калинина Лариса Васильевна, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Карлов Владимир Алексеевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ (Москва, Россия)

Котов Сергей Викторович, д.м.н., профессор, главный невролог Московской области, руководитель отделения неврологии, заведующий кафедрой неврологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (Москва, Россия)

Федин Анатолий Иванович, д.м.н., профессор, академик РАЕН, первый проректор – проректор по учебной работе и заведующий кафедрой неврологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Драве Шарлотта, психиатр, эпилептолог, президент французской Лиги по борьбе с эпилепсией и член Комиссии по классификации различных видов эпилепсий Международной антиэпилептической лиги (Марсель, Франция)

Дюлак Оливье, профессор, нейропедиатр, президент научного совета Французского фонда по исследованию эпилепсии (Париж, Франция)

Хольгхаузен Ханс, доктор медицины, профессор, член научно-экспертного совета Schön Klinik (отделения педиатрии, нейропедиатрии, эпилептологии) (Фохтеройд, Германия)

Клюгер Герхард, доктор медицины, профессор Зальцбургского Университета, старший консультант отделения нейропедиатрии и неврологической реабилитации центра эпилепсии для детей и подростков Schön Klinik (Фохтеройд, Германия)

“Russian Journal of Child Neurology” is put on the Higher Attestation Commission (HAC) list of leading peer-reviewed scientific periodicals recommended to publish the basic research results of candidate’s and doctor’s theses.

The journal is included in the Scientific Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact factor; it is registered in the Scopus database, CrossRef, its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).

RUSSIAN JOURNAL of CHILD NEUROLOGY



QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

www.rjcn.ru

The aim of the journal is to publish up-to-date information on problems and achievements in the field of childhood neurology.

In the journal you will find materials devoted to modern methods of diagnosis and treatment of a wide range of neurological disorders in children (including innovative therapies for epilepsy), original articles and literature reviews describing the classification features, nosologic specificity of multiple types of epilepsy and therapeutic approaches (antiepileptic drug therapy, presurgical diagnosis and surgical treatment of epilepsy), and descriptions of cases of rare and atypical neurological diseases.

FOUNDED IN 2006

VOL. 15
№ 2
2020

Founders:

A.S. Petrukhin, K.Yu. Mukhin

Editorial Office:

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

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

Coordinator of public relations, journalist
E.K. Moiseeva

Editor **A.V. Lukina**
Proofreader **M.A. Androsova**
Designer **E.V. Stepanova**
Maker-up **O.V. Goncharuk**

Subscription & Distribution Service:
I.V. Shurgaeva,
+7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Project Manager
A.V. Donskih,
+7 (499) 929-96-19,
a.donskih@abvpress.ru

The journal was registered at the Federal
Service for Surveillance of Communications,

Information Technologies and Mass
Media (PI No. FS 77-22926 dated
12 January 2006).

**If materials are reprinted
in whole or in part, reference must
necessarily be made to the journal
“Russkiy Zhurnal Detskoy
Nevrologii”.**

**The editorial board is not responsible
for advertising content.**

**The authors’ point of view given
in the articles may not coincide
with the opinion of the editorial
board.**

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

Russkiy Zhurnal Detskoy
Nevrologii.
2020. Volume 15. № 2. 1–68.

© PH “ABV-Press”, 2019

Pressa Rossii catalogue index:
88083

Printed at the Mediacolor LLC
2000 copies

www.rjcn.ru

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

SECRETARY IN CHARGE

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

EDITORIAL BOARD

Alikhanov Alikhan A., MD, PhD, Professor, Head of Department of Radiologic Diagnostics of the Russian Pediatric Clinical Hospital of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Belopasov Vladimir V., MD, PhD, Professor, Honored Physician of the Russian Federation, Head of the Department of Nervous Diseases of the State Budgetary Institution of Higher Education Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Member of the Scientific Board in Neurology of the Russian Academy of Sciences and Ministry of Health of Russia, Chief Neurologist of the Southern Federal District (Astrakhan, Russia)

Belousova Elena D., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Epileptology and Psychoneurology Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Vlasov Pavel N., MD, PhD, Professor of the Department of Nervous Diseases of the State Budgetary Institution of Higher Education A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dentistry University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Guzeva Valentina I., MD, PhD, Professor, Chief Child Neurologist of the Russian Federation, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Head of the Department of Nervous Diseases of the State Budgetary Institution of Higher Education St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Russia)

Zykov Valeriy P., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Childhood Neurology of the State Budgetary Institution of Post-Graduate Education Russian Medical Academy of Post-Graduate Education of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kravtsov Yury I., MD, PhD, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Neurology of the Pediatric Faculty of Acad. E.A. Wagner Perm State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia (Perm, Russia)

Malmberg Sergey A., MD, PhD, Head of the Department of Psychic Neurology with the Center for Rehabilitation of Children with Motor Disorders of the Health Care Institution Central Pediatric Clinical Hospital of the Federal Medical and Biological Agency (Moscow, Russia)

Maslova Olga I., MD, PhD, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Psychic and Emotional Relaxation, Cognitive Support, and Correction and Restoration Aid of the Research Institute of Preventive Pediatrics and Restorative Treatment of the National Medical Research Center of Children's Health (Moscow, Russia)

Prusakov Vladimir F., MD, PhD, Chief External Child Neurologist of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Head of the Department of child neurology of the State Budgetary Institution of Post-Graduate Education "Kazan State Medical Academy" of the Ministry of Health of Russia (Kazan, Russia)

Rudakova Irina G., MD, PhD, Professor of the Department of Neurology of the Faculty of Physicians' Advanced Training of the State Budgetary Institution of Medical Education M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research Clinical Institute, High Level Certificate Physician, Honored Health Care Professional of Moscow Region (Moscow, Russia)

Kholin Alexey A., MD, PhD, Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics of the Pediatric Faculty of the State Budgetary Institution of Higher Education N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Evtushenko Stanislav K., MD, PhD, Professor, Member of American Academy for Cerebral Palsy, Child Neurologist, Epileptologist, Clinical Neuroimmunologist, Head of the Department of Child Neurology of the Postgraduate Education Faculty of M. Gor'kiy Donetsk National Medical University (Donetsk, Ukraine)

Kalinina Larisa V., MD, PhD, Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics of the Pediatric Faculty of the State Budgetary Institution of Higher Education N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Karlov Vladimir A., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery of the Therapeutic Faculty of the State Institution of Higher Education A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dentistry University of the Ministry of Health of Russia, Honored Scientist of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Kotov Sergey V., MD, PhD, Professor, Chief Neurologist of the Moscow Region, Head of the Department of Neurology of the Faculty of Physicians' Advanced Training of the State Budgetary Institution of Medical Education M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research Clinical Institute (Moscow, Russia)

Fedin Anatoly I., MD, PhD, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, First Vice-Rector – Vice-Rector for academic work, and Head of the Department of Neurology of the Faculty of Post-Graduate Education of the State Budgetary Institution of Higher Education N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

FOREIGN EDITORS

Dravet Charlotte, Psychiatrist, Epileptologist, President of the French League Against Epilepsy and Member of the Committee for Classification of Various Types of Epilepsy of International League Against Epilepsy (Marseilles, France)

Dulac Oliver, Professor, Neuropediatrician, President of the Scientific Council of the French Foundation for Epilepsy Research (Paris, France)

Holthausen Hans, MD, Professor, Member Scientific Board of Schön Klinik (Pediatrician, Neuropediatrics, Epileptology) (Vogtareuth, Germany)

Kluger Gerhard, MD, Professor of University of Salzburg, senior consultant of Neuropediatrics and Neurological Rehabilitation of the Epilepsy Center for Children and Adolescents Schön Klinik (Vogtareuth, Germany)

Информация для авторов

При направлении статьи в редакцию «Русского журнала детской неврологии» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами.

1. Общие правила

При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:

- фамилия, имя, отчество полностью,
- занимаемая должность,
- ученая степень, ученое звание,
- персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
- персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
- контактный телефон,
- адрес электронной почты.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),
- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

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

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

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, компьютерная томография (КТ)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). **Количество цитируемых работ:** в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или “et al.” в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** после авторов указывают название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы и DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу rjcn@epileptologist.ru с обязательным указанием названия журнала.

Полная версия требований представлена на сайте журнала.

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ РЕДАКЦИИ

А.С. Петрухин

О культуре русского языка в медицинском сообществе 8

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

А.С. Котов

Ведение пациентов с единичными и редкими эпилептическими приступами 12

О.А. Пылаева, К.Ю. Мухин

Эффективность и переносимость Сейзара (ламотриджин) в лечении эпилепсии
(опыт Института детской неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки) 17

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

*М.А. Ивжиц, С.К. Зырянов, Г.В. Родоман, И.Б. Бондарева, С.В. Думова, О.А. Бабак,
М.С. Ченкуров, Г.А. Пуцман*

Обзор противосудорожной терапии у доношенных и недоношенных новорожденных 42

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

А.С. Котов, Е.В. Мухина, А.В. Шаталин, М.В. Пантелеева, М.С. Бунак

Трудности дифференциальной диагностики синдрома Гийена—Барре у детей.
Разбор двух клинических случаев 55

Д.Р. Шагиева, Р.В. Магжанов, А.Р. Рахматуллин, Е.В. Сайфуллина, Р.Г. Мусин

Болезнь Гоше II типа (описание клинического случая) 60

КНИЖНОЕ ОБОЗРЕНИЕ

История современной эпилептологии в России: 20 лет руководству

«Эпилептология детского возраста» 65

CONTENTS

FROM REDACTION

- A.S. Petrukhin*
About the Russian language culture in the medical community. 8

ORIGINAL REPORTS

- A.S. Kotov*
Management of patients with single and rare epileptic seizures 12
- O.A. Pylaeva, K. Yu. Mukhin*
Efficacy and tolerability of Seizar (lamotrigine) in the treatment of epilepsy (experience of Svt. Luka’s Institute of Child Neurology and Epilepsy) 18

REVIEWS AND LECTURES

- M.A. Ivzhits, S.K. Zyryanov, G.V. Rodoman, I.B. Bondareva, S.V. Dumova, O.A. Babak, M.S. Chenkurov, G.A. Putsman*
Overview of anticonvulsant therapy in full-term and premature neonates 42

CLINICAL CASE

- A.S. Kotov, E.V. Mukhina, A.V. Shatalin, M.V. Panteleeva, M.S. Bunak*
Difficulties of differential diagnostics of Guillain–Barré syndrome in children. The discussion of two clinical cases 55
- D.R. Shagieva, R.V. Magzhanov, A.R. Rakhmatullin, E.V. Sayfullina, R.G. Musin*
Gaucher disease type 2 (case report) 60

BOOK REVIEW

- History of modern epileptology in Russia: 20 years since the publication of the guideline “Pediatric epileptology” 65

О культуре русского языка в медицинском сообществе

А.С. Петрухин

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»;
Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Андрей Сергеевич Петрухин epineuro@yandex.ru

После нескольких месяцев пребывания в карантине, изолировавшись от непосредственного общения с людьми и оставшись один на один с телевизором в последнее время, мне часто приходится задумываться о качестве русского языка и письменности, которое демонстрируют наши соотечественники при личном контакте и в социальных сетях. Карантин сподвиг А.С. Пушкина на создание во время Болдинской осени своих лучших произведений, и именно благодаря этому у нас имеется высочайшая шкала оценки качества русского языка — его золотой эталон. Нам всегда твердят, что русский язык самый богатый язык в мире (правда, я не знаю критериев такой оценки), это язык Пушкина, Тургенева, Льва Толстого и многих других великих писателей и поэтов. Но стоит отметить, что бессмертные произведения написаны и на многих других языках. Когда живешь в одной стране, изолированной от всего остального мира, не задумываешься об этом. А я впервые обратил внимание на то, каким красивым и мелодичным русским языком рассказывали о своей жизни за границей русские эмигранты, возвращавшиеся на родину в период перестройки. Как красив язык Н.С. Лескова и А.Н. Островского, которые, к сожалению, стали в последние годы «немодными». Поэты и писатели, драматурги вносят вклад в развитие языковой культуры.

Рекомендую еще раз прослушать беседы Иосифа Бродского с поэтом Евгением Рейном во время их прогулок по Венеции, и вы сможете убедиться в красоте русского языка. А ведь И. Бродский, насколько я помню, закончил только школу рабочей молодежи. Так как поэзия наиболее емко и кратко освещает суть событий, тем более в 75-летие Великой Победы, стоит привести его стихотворение «На смерть Жукова», которое, по моему мнению, отличается не только высоким качеством русского языка, но и совершенством, лаконичностью стиля, и стало литературным памятником великому полководцу. Приведем это стихотворение полностью:

*Вижу колонны замерших звуков,
гроб на лафете, лошади круп.
Ветер сюда не доносит мне звуков
русских военных плачущих труб.
Вижу в регалиях убранный труп:
в смерть уезжает пламенный Жуков.*

*Воин, пред коим многие пали
стены, хоть меч был вражских тупей,
блеском маневра о Ганнибале
напоминавший средь волжских степей.
Кончивший дни свои глухо в опале,
как Велизарий или Помпей.
Сколько он пролил крови солдатской
в землю чужую! Что ж, горевал?
Вспомнил ли их, умирающий в штатской
белой кровати? Полный провал.
Что он ответит, встретившись в адской
области с ними? «Я воевал».
К правому делу Жуков десницы
больше уже не приложит в бою.
Спи! У истории русской страницы
хватит для тех, кто в пехотном строю
смело входили в чужие столицы,
но возвращались в страхе в свою.
Маршал! поглотит алчная Лета
эти слова и твои прахоря.
Все же, прими их — жалкая лепта
родину спасшему, вслух говоря.
Бей, барабан, и военная флейта,
громко свисти на манер снегиря.*

Стоит обратить внимание на то, что Бродский написал это стихотворение в 1975 г., уже находясь в эмиграции. К его творчеству особенно были равнодушны наши бдительные органы и, в частности, руководитель его идеологического управления Ф. Бобков.

Второй раз мне пришлось задуматься о чистоте русского языка прошлым летом, когда я присел немного отдохнуть в конце жаркого дня на скамейку в парке. Рядом на скамейку сели девушка и два молодых человека, они весело общались друг с другом. Только минут через десять я вдруг осознал, что из их разговора не понял не только сути, но и не знал большинства слов, кроме двух-трех матерных.

В каждой специальности, конечно, всегда есть свой сленг и устоявшиеся обороты речи, например, у сотрудников правоохранительных органов в ходу слово «осужденный», у медицинских работников — «роженица» и др. Но в последнее время состояние русского языка вызывает опасения: обилие иностранных слов, сленг не только уничтожают красоту языка, но и вообще настолько искажают смысл сказанного, что фразы

становятся просто абсурдными. Ну ладно, было бы это общение так называемого простого народа (хотя я и сам не понимаю этого определения, тем более в стране, в которой уничтожены сословные различия и, к сожалению, большая часть интеллигенции), но сейчас сленг, извращенный русский язык и обороты низших слоев общества свойственны всем, в том числе и представителям средств массовой информации, как зачастую и хамская манера общения. Необходимо понимать, что каждое слово имеет определенное смысловое значение, а фразы имеют так называемый подтекст.

Хочу привести несколько примеров из полученных в последнее время писем, а также услышанного по телевидению. Поражает обилие упрощенных слов: например, социальная политика у нас заменяется словом «социалка», оборонная промышленность — «оборонка», молочные продукты — «молочка», учебное заведение — «учебка», удаленная работа — «удаленка», и несть им числа. Эти сокращения не только упрощают речь, но и снижают ее смысл и значимость процесса, сложности и объема выполняемых задач. Мне могут возразить: ведь есть русское слово «пивнушка» — да, действительно, но это слово прекрасно отражает как характер самого учреждения, так и его малозначительность. А чего стоит часто употребляемый оборот «куча людей»? Как народ может быть кучей? Этим словом обозначается нечто иное.

Приведу пример из более близкой нам темы. В России принято называть медицинские учреждения «больницами», а в последнее время все чаще звучит слово «больничка», хотя, начиная с XVII века, со времен Петра Великого и до Павла Первого, у них было другое название, принятое во всем мире — «госпиталь». Проанализируем смысловое значение этих двух слов: «больница», в котором корень «боль», и «госпиталь», иностранное слово, органично вошедшее в русский лексикон и произошедшее от английского “hospitality” — «гостеприимство». Последнее, согласитесь, звучит более гуманистично.

В русский язык издревле вносились различные слова иностранного происхождения, и они органично вписывались в лексикон. Более того, был период, когда русская аристократия вообще не разговаривала на родном языке, и это, пожалуй, единственный случай в мировой истории. Это и породило психологический разрыв высших слоев общества с народом и в конечном счете явилось одной из причин произошедшей позже революции. С другой стороны, как правило, средние и низшие слои населения вносили свои так называемые усовершенствования, например, в конце IX века чиновники, чтобы показать свое преклонение перед начальством, добавляли в конце фразы букву «с». Это выглядело очень комичным и вошло в хрестоматийные литературные произведения. Революция 1917 г. пере-

вернула не только государственное устройство, но и внесла кардинальные изменения в русский язык: от экспериментов с языком поэтов-имажинистов и увлекающейся словотворчеством советской бюрократии с безмерным употреблением аббревиатур до примитивного языка некоторых представителей общества, высмеянных Ильфом и Петровым в лице их литературного персонажа — Элочки Любоедки. В середине XX века в СССР предъявлялись более строгие требования к языку, все газеты и книги находились под строгим надзором цензуры и ответственностью редакторов, поэтому и газеты, и выступления по телевидению и радио отличались скучным, но правильным языком. Правда, уже тогда начала развиваться мода на писателей, описывающих жизнь дна общества. Причем сначала эта тенденция возникла на Западе: Э. Берджесс с его «Заводным апельсином» в Англии, Лео Херли с его новеллой, экранизированной Джоном Шлезингером под названием «Полуночный ковбой» — первый фильм категории X, получивший премию «Оскар» (сейчас эту категорию отменили, и этот язык общения стал обычным явлением, как и действия и взаимоотношения персонажей). В нашей стране таким знакомым явлением стало произведение Венедикта Ерофеева «Москва-Петушки». Эта мода и в последующие годы перестройки (с разгулом преступности и так называемых братков) внесла свои коррективы, и в язык стали внедряться элементы уголовного жаргона — такие словечки, как «беспредел», а также обороты речи из популярной в годы перестройки «Интердевочки»: «без проблем», «по полной программе». Позже открытие границ и массовый заграничный туризм также внесли свою лепту в этот процесс, причем не лучшего качества. Появилось множество иностранных названий кафе и ресторанов, но одно дело, если бы они были аутентичными, другое — бесконечные «барбершопы», «бутчеры» и т. п., выглядящие неуместно. Речь ведущих телевидения пестрит такими словечками, как «фейк», «хайп», которые уже режут слух. Тут меня могут упрекнуть, сказав, что я-де русофил и противник всего нового и т. д. Однако могу ответить, что слово «фейк-нюс» можно вполне заменить на «ложное сообщение (новость)», но лучше всего тут подошло бы органично вошедшее в наш словарь иностранное слово «дезинформация».

И наоборот: сейчас, в связи с карантином, все время употребляют слово «вывозной» («вывозные рейсы») вместо прижившегося в российском словаре слова «эвакуация». Неужели опасаются аналогии с перемещением людей во время войны? Ладно бы это слово употребляли ведущие на телевидении или сотрудники, не имеющие филологического образования, но его использует в своей речи и пресс-секретарь МИД М. Захарова, защитившая диссертацию, посвященную символике, однако отличающаяся развязной манерой

общения с прессой. Тут вспоминается изречение Уинстона Черчилля: «Дипломат — это человек, который дважды подумает, прежде чем ничего не сказать».

После столь обширного предисловия теперь можно и перейти к основной теме. Среди многих специальностей есть только две, где от культуры речи специалистов зависит судьба человека, — это врач и юрист. Дело в том, что благодаря четко и правильно сформулированным фразам в беседе с врачом возникает понимание, и, следовательно, от этого зависит здоровье пациента, как от речи юриста зависит судьба человека. Даже неудачное слово или шутка врача может вызвать у пациента недоверие. А в разговоре врача с собеседником неправильная формулировка или даже одно слово может показать невежество врача. Чего стоят, например, такие формулировки на конференциях, как «сахара в норме»! Что под этим понимает доктор: уровень глюкозы в крови или уровень гликированного гемоглобина? Вспоминаю врачебные обходы с укоренившимися определениями при докладе врачей: «Здесь инсульт, а здесь радикулит». Надо заметить, что пациент не хочет быть «радикулитом», у него есть имя и отчество, и до болезни он занимал определенное положение в обществе. Согласно врачебной этике диагнозы-клички («спастик», «эпилептик» и др.) недопустимы! На это обращал внимание еще мой учитель, академик Л.О. Бадалян.

Как-то я смотрел документальный фильм об А.А. Вишневском и обратил внимание на то, как тщательно подбирал академик, выдающийся хирург, слова, описывая операцию по трансплантации сердца. Диктуя помощнику, он говорил: «Проведена... нет, осуществлена...», и в конце-концов сказал: «Пиши: выполнена операция по трансплантации сердца». Это слово вполне соответствовало как событию, так и исходу впервые проведенной в СССР трансплантации сердца.

И в качестве контраста — пример из недавно полученного письма. В вебинаре компании UCSV представлена тема лекции профессора из Красноярска «Лечение женской эпилепсии глазами практического врача». Бедный Николай Васильевич! Этот гений человечества сжег рукопись второго тома «Мертвых душ», будучи недовольным своим творчеством! А.С. Пушкин много раз перечеркивал и исправлял свои произведения, и поэтому они стали образцом стиля. А тут автор умудрилась из шести слов составить нелепую фразу, демонстрирующую ее неосведомленность в классификации эпилепсии, и так показать, что она берет ее не за свое дело.

В научном сообществе наблюдается такое явление, как применение большого количества сокращений, которые зачастую приходится расшифровывать, словно ребус. Приведем некоторые сокращения из приходивших мне писем. Объявления о вебинарах: «Взгляд

специалиста на проблему ХСН и СД2Т — реалии и перспективы», «НАЖБ: сложно диагностировать, трудно лечить».

Обилие иностранных слов под видом наукообразия вызывает улыбку. Вот пример объявления Ассоциации по тромбозу и гомеостазу от 16.05.2020 о проведении посвященной эпидемии COVID-19 онлайн-конференции, целью которой, по мнению организаторов, является «развенчание бесчестного количества спекуляций, откровенных фейков, смыслом которых является откровенный хайп и (само)пиар». Вы что-нибудь тут понимаете? Я — нет. Или такая тема: «Нутриционное сопровождение пациентов с COVID-19». Почему не «питание»? Под сопровождением обычно понимают идущих вместе. Или вот такая тема: «Шизофрения: квест, созданный болезнью и лечением».

В последнее время всем полюбилось слово «режим». Замечательна по своей нелепости фраза «пациента наблюдают в режиме постоянного мониторинга!» Еще вопрос вызывает часто звучащая в средствах массовой информации формулировка «больного ввели в состояние искусственной комы». Как это так? Кома — это патологическое состояние! Медикаментозный сон — это другое дело, возможно, наркоз, но не кома! Или «у пострадавшего стабильно тяжелое состояние». Я как врач, имеющий большой опыт работы на скорой помощи и в клиниках с острыми больными, знаю, что тяжелое состояние всегда нестабильное, а стабильно тяжелое — только вегетативное.

С одной стороны, мы ратуем за самоидентичность, опасаясь пагубного влияния Запада на нашу культуру, с другой — замусорили свой язык до смешного. Чего стоят бесчисленные сокращения и бесконечные переименования учебных заведений! Например, я испытываю большие трудности в написании своей автобиографии. Поступив во Второй Московский медицинский институт и проработав в нем почти 50 лет, я потерял счет переименованиям. В настоящее время он называется ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова». Возникает вопрос: если он федеральный и государственный, то он уже национальный, и зачем два раза повторять «образовательный»? Ведь университет предназначен для образования, и дает он именно высшее образование. Это не школа, которая в последнее время получила аббревиатуру СОШ. Причем университет — это сочетание образовательных подразделений (департаментов, факультетов) и научно-исследовательских лабораторий и институтов. Шедевром абсурда является нынешнее наименование Московского института инженеров транспорта (РУТ МИИТ), который менял название за всю свою 120-летнюю историю 15 раз! Сейчас полное наименование этого учреждения звучит так: ФГАОУ «Московский ордена Ленина институт инженеров транспорта (Университет)

имени императора Николая II!» Я не знаю, от кого автономно федеральное учреждение, а остальное и комментировать излишне. История российская знает много примеров обозначений институтов: от цифровых наименований в 30–50 гг. прошлого века (в связи с тотальной секретностью) до теперешних труднопроизносимых и зашифрованных аббревиатурами громоздких названий. Раньше я думал, что к сокращениям склонны малоразвитые в интеллектуальном плане люди из-за своего косноязычия. После революции 1917 г. появились многочисленные наркомпросы, наркомвнуделы и т. д. И я считал, что аббревиатура напоминает гортанные выкрики первобытных людей. Сейчас мы перешли на новый, более высокий уровень общения, но иногда возникает ощущение, что людям не хочется говорить вообще — лень!

Теперь о культуре речи и общении с пациентами. Как-то в дружеском разговоре мне указали на то, что

я якобы неправильно беседую с пациентами и за чем-то расспрашиваю их о работе, вспоминаю имена видных людей, внесших значительный вклад в развитие той области, в которой работает пациент. В связи с этим хочу привести высказывание выдающегося американского нейрохирурга Харви Кушинга: «Врач должен принимать во внимание не только больной орган, не только человека в целом — он должен видеть человека в его мире». Интерес к профессии пациента не только формальная часть анамнеза жизни, более важно, что он вселяет в пациента уверенность в том, что интерес врача к нему неподдельный. Это и определяет доверие пациента и надежду, что ему, несомненно, помогут. Такую уверенность вселяет и правильная речь врача, который при беседе взвешивает каждое свое слово, руководствуясь древней восточной мудростью: «Помни, что говоришь, кому говоришь и как тебя поймут».

Ведение пациентов с единичными и редкими эпилептическими приступами

А.С. Котов

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

Контакты: Алексей Сергеевич Котов alex-013@yandex.ru

Цель исследования — изучение структуры заболевания и разработка тактики лечения пациентов с единичными и редкими эпилептическими приступами.

Материалы и методы. Было обследовано 1200 пациентов с эпилепсией, выявлено 103 пациента, перенесших не более 3 приступов в течение всей жизни. Обследование включало изучение анамнеза, клинический и неврологический осмотры, рутинную электроэнцефалографию и/или видеоэлектроэнцефалографический мониторинг, магнитно-резонансную томографию головного мозга.

Результаты. Рецидив приступов у пациентов с отслезненным катамнезом произошел в 32 % случаев, с риском рецидива ассоциировались эпилептогенные изменения на томограмме и особенно анатомо-электроклиническая корреляция очага эпилепсии.

Выводы. Решение о медикаментозной терапии после первого неспровоцированного приступа (или единичных приступов) должно базироваться на соотношении риска повторных приступов и риска побочных эффектов терапии. Это решение должно быть индивидуальным и учитывать не только медицинские проблемы, но и предпочтения пациента и членов его семьи.

Ключевые слова: эпилепсия, эпилептический приступ, редкие эпилептические приступы, риск рецидива приступов

Для цитирования: Котов А.С. Ведение пациентов с единичными и редкими эпилептическими приступами. Русский журнал детской неврологии 2020;15(2):12–6.

DOI: 10.17650/2073-8803-2020-15-2-12-16



MANAGEMENT OF PATIENTS WITH SINGLE AND RARE EPILEPTIC SEIZURES

A.S. Kotov

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

Objective: to study the structure of the disease and develop tactics of treatment of patients with single and rare epileptic seizures.

Materials and methods. 1200 patients with epilepsy were examined, 103 patients were identified who had no more than 3 seizures throughout their life. Study included evaluation of anamnesis, clinical and neurological examination, routine electroencephalography and/or video-electroencephalographic monitoring, magnetic resonance imaging of the brain.

Results. Relapse of seizures in individuals with a history of follow-up occurred in 32 % of cases; epileptogenic changes in magnetic resonance image and, especially, anatomical and electro-clinical correlation of the epilepsy focus were associated with the risk of relapse.

Conclusions. The decision on drug therapy after the first unprovoked seizure should be based on the ratio of the risk of repeated seizures and the risk of side effects. This solution should be individual and take into account not only medical problems, but also the preferences of the patient and his family members.

Key words: epilepsy, epileptic seizure, rare seizures, risk of seizures relapse

For citation: Kotov A.S. Management of patients with single and rare epileptic seizures. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2020;15(2):12–6. (In Russ.).

Введение

Ранее считалось, что почти все пациенты, попавшие в поле зрения врачей с единственным эпилептическим приступом, неизбежно будут иметь последующие приступы, и многие из них получали лечение антиэпилептическими препаратами (АЭП) [7, 14]. Кроме того, основываясь на данных исследований, проведенных в локальных консультативных центрах,

эпилепсию относили к хроническим, прогрессирующим и неизлечимым заболеваниям [8, 16]. Таким образом, раннее начало агрессивной терапии АЭП должно было быть выгодным с точки зрения подавления заболевания или контроля над его прогрессированием. Результаты недавних эпидемиологических и рандомизированных клинических исследований значительно изменили понимание природы приступов и эпилепсии.

Целью нашего исследования было изучение структуры заболевания и разработка тактики лечения пациентов с единичными и редкими эпилептическими приступами.

Материалы и методы

Из 1200 пациентов, обратившихся за специализированной помощью к эпилептологу, были отобраны 410, которые, по данным представленной медицинской документации, перенесли за всю историю болезни к моменту наблюдения не более 3 эпилептических приступов. Среди отобранных пациентов было 193 мужчины и 217 женщин в возрасте от 19 до 84 лет. Обследование включало клинический и неврологический осмотры, рутинную электроэнцефалографию (ЭЭГ) и/или видео-ЭЭГ-мониторинг (ВЭМ), магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, лабораторные анализы. Всем нуждающимся в этом пациентам была назначена впервые или подвергнута коррекции текущая терапия АЭП. Катамнез сроком от 6 мес до 10 лет (в среднем 3 года) отслежен у 303 больных.

Статистическую обработку данных проводили в программе Excel 2016 (Microsoft, США). Для качественных переменных рассчитывали абсолютные и относительные частоты. Частоту признаков сравнивали путем ранжирования.

Результаты и обсуждение

После обследования у 126 (30,7 %) пациентов из 410 были выявлены частые приступы (более 3 приступов в год). Причиной этому служило отсутствие осознания врачами и больными простых (и, в ряде случаев, сложных) фокальных приступов, а также абсансов и/или миоклоний как эпилептических феноменов. Так, в нашем исследовании было выявлено 120 пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией, у 56 (46,7 %) из них констатированы частые эпилептические приступы.

Один эпилептический приступ в анамнезе имели 17 (4,1 %) больных, 2 приступа перенесли 45 (11 %), 3 приступа – 41 (10 %), остальные 307 (74,9 %) пациентов до начала исследования перенесли более 3 приступов, как удалось установить после детального сбора анамнеза.

Для оценки влияния различных факторов на риск повторения приступов были отобраны 103 пациента, перенесшие на момент включения в исследование не более 3 приступов. Терапия АЭП была рекомендована всем пациентам, кроме перенесших один приступ и не имеющих эпилептиформной активности по данным ЭЭГ/ВЭМ и эпилептогенных структурных аномалий по данным МРТ ($n = 12$).

У остальных пациентов ($n = 91$) эпилептогенные и условно эпилептогенные структурные изменения по данным МРТ были выявлены лишь в 14 случаях,

эпилептиформная активность по данным ЭЭГ/ВЭМ – в 17. Анатомо-электроклиническая корреляция (совпадение семиотики приступов, локализации региональной эпилептиформной активности по данным ЭЭГ с эпилептогенным структурным дефектом по данным МРТ) отмечалась лишь у 5 больных.

На момент завершения исследования катамнез прослежен у 5 из 12 пациентов, которым не были назначены АЭП; рецидив приступов произошел лишь у 1 из них. Можно предположить, что остальные пациенты (утраченные для катамнестического наблюдения) также не имели приступов, поэтому отказались от посещений врача.

Из группы тех, кому были рекомендованы АЭП ($n = 91$), катамнез удалось отследить у 69; эпилептические приступы в отобранной группе отмечены в 32 % случаев.

В данной когорте пациентов с высоким риском рецидива приступов ассоциировалась эпилептогенность структурных повреждений мозга, выявленных при проведении МРТ (вероятность приступов была в 2,7 раза выше, чем у лиц без патологических находок или с неэпилептогенными изменениями по данным МРТ). Наличие и характер эпилептиформной активности, обнаруженной при проведении ЭЭГ, не продемонстрировали влияния на риск рецидива приступов, что, очевидно, связано с недостаточной информативностью рутинной ЭЭГ. Для большей информативности среди лиц, перенесших 1–3 приступа, было отобрано 34 пациента, которым проводился ночной ВЭМ. Однако и в этой когорте не выявлено взаимосвязи между наличием и характером эпилептиформной активности по данным ЭЭГ и риском рецидива приступов, что, очевидно, объясняется небольшим числом наблюдений и отсутствием патологии по данным ВЭМ в большинстве случаев.

Из 5 пациентов с анатомо-электроклинической корреляцией очага эпилепсии рецидив приступов произошел во всех случаях.

В конце исследования была изучена переносимость терапии: об отсутствии или незначительности побочных эффектов заявили 73,6 % пациентов из числа получающих АЭП, выраженные побочные эффекты отмечались у 18,9 %, отмена АЭП из-за побочных эффектов произошла у 7,5 % пациентов.

Взгляд на прогноз при эпилепсии претерпел существенные изменения за последние полвека. До конца 1960-х годов считалось, что ремиссии смогут достичь не более 1/3 пациентов с эпилепсией, а у большинства (до 85 %) заболевание будет хроническим [16]. Кроме того, считалось, что приступы порождают приступы. Как писал один из «отцов эпилептологии» W.R. Gowers: «Когда один приступ произошел, будь он следствием какого-либо немедленного возбуждения или нет, последующие приступы обычно следуют за ним без

какой-либо непосредственной причины. Воздействие приступа на нервные центры приводит к тому, что последующие приступы происходят более легко, приступ активизирует причину, которая уже существует. Таким образом, можно сказать, что любой приступ является следствием предшествующих приступов и причиной последующих» [8]. Однако популяционные и проспективные исследования, проведенные за последние 30 лет, свидетельствуют, что до 90 % пациентов с впервые диагностированной эпилепсией достигают длительной ремиссии и около 40–60 % из них избавляются от приступов сразу после начала лечения [10].

Хотя лучшие результаты недавних исследований можно было бы объяснить улучшением лечения, эпидемиологические данные показывают, что плохой прогноз в ранних исследованиях объяснялся «смещением отбора» — в поле зрения попадали в основном резистентные пациенты, направленные из региональных медицинских учреждений [3, 14], в то время как недавние исследования включали пациентов с впервые диагностированной эпилепсией.

Прежде подразумевалось, что лечение эпилепсии должно начинаться как можно раньше, потому что заболевание является текущим процессом и чем позже начато лечение, тем выше риск развития резистентности к АЭП [14]. Это предположение подтверждалось экспериментальной киндлинг-моделью эпилепсии у животных [15].

Альтернативная точка зрения заключается в том, что исход эпилепсии в основном зависит от причины, лежащей в основе заболевания, а лечение на течение эпилепсии не влияет [17, 18]. Полученные нами данные согласуются с данной концепцией.

У пациентов, обратившихся к врачу по поводу первого неспровоцированного приступа, риск рецидива составляет от 23 до 71 % [2, 4]. Ширина этого диапазона отражает значительные различия между исследованиями по длительности периода наблюдения, целевой выборке, определению понятия «первый приступ» и дизайну исследования [3, 4].

Популяционные исследования дают более однородные результаты: риск рецидива в течение года составляет 36–37 %, в течение 2 лет — 43–45 % [1, 9]. Полученные нами данные соответствуют этим результатам — рецидив приступов был констатирован в 32 % случаев.

Большое мультицентровое исследование FIRST включало 397 детей и взрослых в возрасте от 2 до 70 лет. Целью исследования было установление влияния лечения первого приступа на риск рецидива и долгосрочный прогноз эпилепсии. Пациентов с первым тонико-клоническим приступом с фокальным началом или без последнего, произошедшим в течение предшествующих 7 дней и подтвержденным свидетелями, распределяли в группы, получающие карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, вальпроаты, или в группу,

не получающую терапии. В целом, 36 из 204 леченых и 75 из 193 нелеченых пациентов имели рецидив приступов. Относительный риск рецидива для нелеченых больных составил 2,8 (95 % доверительный интервал 1,9–4,2). Эффект от терапии сохранялся несмотря на то, что 41 (20 %) леченый пациент в то или иное время прекратил прием АЭП [13].

Результаты этого исследования были подтверждены в ходе другого крупного рандомизированного исследования MESS, целью которого было сравнение немедленного и отсроченного начала лечения дебюта эпилепсии и единичных приступов. В данном открытом мультицентровом исследовании пациенты в возрасте старше 1 мес подвергались рандомизации, если у пациента и врача не было уверенности в необходимости немедленного начала лечения. В результате 722 пациента были рандомизированы в группу немедленного лечения и 721 — в группу отсроченного лечения, из них 404 и 408 пациентов соответственно имели на момент рандомизации 1 приступ. Немедленное начало лечения удлиняло время до повторного приступа (относительный риск 1,5; 95 % доверительный интервал 1,2–1,8) и увеличивало число пациентов с 2-летней ремиссией (64 и 52 % соответственно, $p = 0,023$) [12].

Эти данные согласуются с другими сообщениями и подтверждают предположение о том, что лечение первого неспровоцированного эпилептического приступа существенно влияет на краткосрочный прогноз, снижая риск повторных приступов независимо от возраста пациента, этиологии приступов и находок при проведении ЭЭГ [5, 6]. Однако исследования FIRST и MESS также показали, что долгосрочный прогноз эпилепсии (достижение 2-летней ремиссии после рандомизации) практически не зависит от лечения первого приступа.

Таким образом, лечение первого неспровоцированного приступа, очевидно, способно снизить риск рецидива во время активной фазы заболевания, но не влияет на долгосрочный прогноз эпилепсии. Другими словами, АЭП оказывают симптоматическое воздействие на приступы, но не лечебный эффект на течение эпилепсии, определяемое конкретным эпилептическим синдромом, что согласуется с полученными нами данными.

В 2017 г. Международной противэпилептической лигой была предложена новая версия классификации эпилепсии, согласно одному из положений которой для дефиниции «эпилепсия» следует оценить риск повторения приступов в течение ближайших 10 лет. К сожалению, абсолютно достоверных предикторов течения заболевания не существует. В нашем исследовании с риском рецидива ассоциировались эпилептогенные изменения по данным МРТ. Результаты ЭЭГ были менее однозначными, так как информативность рутинной ЭЭГ у взрослых невысока, а ночной ВЭМ

могли выполнить не все пациенты (да и он у лиц, перенесших единичные приступы, часто не выявляет эпилептиформную активность). В связи с вышеизложенным решение о назначении терапии АЭП после единственного приступа (или редких приступов) должно базироваться на данных клиники (например, если приступы повторяются 1 раз в 5 лет, то, скорее всего, в дальнейшем они будут следовать с примерно такой же частотой), ЭЭГ и МРТ (которые следует проводить всем лицам, перенесшим первый в их жизни эпилептический приступ), а также обязательно учитывать желание пациента (поскольку для одних пациентов приступы неприемлемы, и они готовы годами принимать АЭП, а для других приступ 1 раз в год кажется меньшим злом, чем ежедневный прием препаратов).

Выводы

В свете накопленных эпидемиологических данных, изменивших наше представление о приступах и эпилепсии, лечение после первого приступа уже не назначается автоматически. Необходимо учесть множество факторов, в том числе влияние лечения на рецидив приступов, долгосрочный прогноз эпилепсии, побочные эффекты (в том числе тератогенность) и стоимость лекарств.

Стратегия ведения взрослых пациентов после первого неспровоцированного приступа подробно описана в современных рекомендациях Американской академии неврологии [18]. Согласно этим рекомендациям врачу следует сообщить пациенту о том, что риск

рецидива приступов максимален в течение первых 2 лет после первого приступа и составляет 21–45 % (уровень доказательности А). К факторам, повышающим риск рецидива, относятся предшествующее повреждение мозга (уровень доказательности А), эпилептиформная активность по данным ЭЭГ (уровень доказательности А), клинически значимые изменения при нейровизуализации (уровень доказательности В) и возникновение первого приступа во время сна (уровень доказательности В). Немедленное назначение лечения после первого приступа по сравнению с задержкой начала терапии до второго приступа может снизить риск рецидива приступов в течение ближайших 2 лет (уровень доказательности В), но не повысить качество жизни (уровень доказательности С). Немедленное назначение терапии АЭП на срок более 3 лет не улучшит долгосрочный прогноз в отношении избавления от приступов (уровень доказательности В). Пациентам следует сообщить, что риск побочных эффектов терапии составляет 7–31 %, при этом в большинстве случаев эти побочные эффекты будут легкими/обратимыми (уровень доказательности В).

Решение о медикаментозной терапии после первого неспровоцированного приступа должно базироваться на соотношении риска от повторных приступов и риска побочных эффектов терапии. Это решение должно быть индивидуальным и учитывать не только медицинские проблемы, но и предпочтения пациента и членов его семьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Annegers J.F., Shirts S.B., Hauser W.A., Kurland L.T. Risk of recurrence after an initial unprovoked seizure. *Epilepsia* 1986;27(1):43–50. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1986.tb03499.x.
2. Beghi E., Ciccone A. Recurrence after a first unprovoked seizure. Is it still a controversial issue? *First Seizure Trial Group (first)*. *Seizure* 1993;2(1):5–10. DOI: 10.1016/s1059-1311(05)80096-2.
3. Berg A.T., Shinnar S. The contributions of epidemiology to the understanding of childhood seizures and epilepsy. *J Child Neurol* 1994;9(Suppl 2):19–26.
4. Berg A.T., Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology* 1991;41(7):965–72. DOI: 10.1212/wnl.41.7.965.
5. Chandra B. First seizure in adults: to treat or not to treat. *Clin Neurol Neurosurg* 1992;94(Suppl):S61–3. DOI: 10.1016/0303-8467(92)90024-w.
6. Das C.P., Sawhney I.M., Lal V., Prabhakar S. Risk of recurrence of seizures following single unprovoked idiopathic seizure. *Neuro India* 2000;48(4):357–60.
7. Elwes R.D., Johnson A.L., Reynolds E.H. The course of untreated epilepsy. *BMJ* 1988 15;297(6654):948–50. DOI: 10.1136/bmj.297.6654.948.
8. Gowers W.R. *Epilepsy and other chronic convulsive diseases*. London: Churchill, 1881.
9. Hart Y.M., Sander J.W., Johnson A.L., Shorvon S.D. National General Practice Study of Epilepsy: recurrence after a first seizure. *Lancet* 1990;336(8726):1271–4. DOI: 10.1016/0140-6736(90)92960-p.
10. Jallon P. *Prognosis of epilepsies*. Montrouge: John Libbey Eurotext, 2003.
11. Krumholz A., Shinnar S., French J. et al. Evidence-based guideline: Management of an unprovoked first seizure in adults: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2015;85(17):1526–7. DOI: 10.1212/01.wnl.0000473351.32413.7c.
12. Marson A., Jacoby A., Johnson A. et al. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomized controlled trial. *Lancet* 2005;365(9476):2007–13. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66694-9.
13. Randomized clinical trial on the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure. *First Seizure Trial Group (FIR.S.T. Group)*. *Neurology* 1993;43(3 Pt 1):478–83. DOI: 10.1212/wnl.43.3_part_1.478.
14. Reynolds E.H. Early treatment and prognosis of epilepsy. *Epilepsia*

- 1987;28(2):97–106.
DOI: 10.1111/j.1528-1157.1987.tb03633.x.
15. Reynolds E.H. The process of epilepsy: is kindling relevant? In: The Clinical Relevance of Kindling. Eds.: G. Bowling, M.R. Trimble. Chichester: John Wiley & Sons, 1989. Pp. 149–160.
16. Rodin E.A. The prognosis of patients with epilepsy. Springfield: Charles C. Thomas, 1968.
17. Sander J.W. Some aspects of prognosis in the epilepsies: a review. *Epilepsia* 1993;34(6):1007–16.
DOI: 10.1111/j.1528-1157.1993.tb02126.x.
18. Shinnar S., Berg A.T. Does antiepileptic drug therapy prevent the development of “chronic” epilepsy? *Epilepsia* 1996;37(8):701–8.
DOI: 10.1111/j.1528-1157.1996.tb00639.x.

ORCID автора / ORCID of author

A.C. Котов / A.S. Kotov: <https://orcid.org/0000-0003-2988-5706>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Эффективность и переносимость Сейзара (ламотриджин) в лечении эпилепсии (опыт Института детской неврологии и эпилепсии им. Св. Луки)

О.А. Пылаева, К.Ю. Мухин

ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Св. Луки»; Россия, 108840 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5;
 ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Св. Луки»;
 Россия, 119579 Москва, ул. Академика Анохина, 9

Контакты: Константин Юрьевич Мухин center@epileptologist.ru

Введение. К настоящему времени накоплен большой опыт применения ламотриджина в лечении эпилепсии, хорошо изучены его механизм действия, эффективность, безопасность и переносимость. Результаты многочисленных исследований вместе с высокой эффективностью и возможно лучшей переносимостью препарата в лечении широкого спектра эпилепсий и эпилептических синдромов (фокальных и генерализованных приступов) определили приоритет его назначения в качестве первичной и альтернативной монотерапии в женской популяции больных эпилепсией.

Цель работы — обзор эффективности и переносимости Сейзара в лечении различных форм эпилепсии, основанный на длительном опыте применения препарата в нашем центре.

Материалы и методы. Проанализированы результаты применения Сейзара у пациентов, проходивших лечение в Институте детской неврологии и эпилепсии им. Св. Луки. Всего в исследование включено 22 пациента в возрасте от 3 до 34 лет (средний возраст — 15,3 года): 10 пациентов мужского пола и 12 — женского; 8 взрослых и 14 детей (до 18 лет), из них 6 детей в возрасте от 3 до 12 лет.

Распределение по формам эпилепсии было следующим: идиопатическая (генетическая) генерализованная эпилепсия ($n = 9$), идиопатическая (генетическая) фокальная эпилепсия ($n = 2$), фокальная эпилепсия неустановленной этиологии ($n = 1$), структурная и предположительно структурная фокальная эпилепсия ($n = 4$), генетические и предположительно генетические эпилептические энцефалопатии ($n = 6$).

Сейзар применялся в монотерапии у 9 пациентов или в качестве дополнительного препарата в 13 случаях. Детям в возрасте от 3 до 12 лет Сейзар назначался только как дополнительный препарат в политерапии ($n = 6$), пациентам в возрасте от 12 до 18 лет — в монотерапии ($n = 4$) или в качестве дополнительного препарата при политерапии ($n = 4$). Взрослым пациентам Сейзар назначен в монотерапии в 5 случаях и в политерапии у 3 пациентов. Описаны 2 случая успешного переключения на Сейзар после периода комбинированной терапии (в настоящее время эти пациенты принимают Сейзар в монотерапии). Сейзар применялся в дозах от 75 до 400 мг/сут в 1–2 приема. Важно отметить, что пролонгированное действие Сейзара и наличие удобной для пациентов дозы 200 мг в таблетке позволяют принимать препарат 1 раз в сутки. В настоящее время 4 пациента (из них 1 пациентка 15 лет и 3 пациента старше 18 лет) получают Сейзар однократно в сутки (в 3 случаях — на ночь, в 1 случае — утром).

Период катамнестического наблюдения составил от 4 мес до 5 лет.

Результаты. Терапевтическая ремиссия при приеме Сейзара достигнута у 7 (31,8 %) из 22 пациентов; уменьшение числа приступов на 50 % и более наблюдалось дополнительно у 10 (45,5 %) пациентов; эффект от лечения отсутствовал в 5 (22,7 %) случаях. Не зарегистрировано ни одного случая аггравации приступов. Только в 2 (9 %) случаях Сейзар был отменен в связи с недостаточной эффективностью.

Таким образом, терапевтический эффект (наступление клинической ремиссии или снижение частоты приступов более чем на 50 %) достигнут у 17 (77 %) из 22 пациентов, что расценивается нами как очень хороший результат, принимая во внимание участие в исследовании пациентов с тяжелыми формами эпилепсии.

Наибольшую эффективность Сейзар продемонстрировал при идиопатических формах эпилепсии (положительный эффект в виде снижения частоты приступов на 50 % и более или достижения клинической ремиссии зарегистрирован у 9 (81 %) пациентов из 11, в том числе у 5 пациентов, получавших Сейзар в монотерапии), в группе структурных фокальных эпилепсий и фокальных эпилепсий неустановленной этиологии (положительный эффект в виде снижения частоты приступов или достижения клинической ремиссии зарегистрирован у 4 (80 %) пациентов из 5). Положительный эффект в группах пациентов с эпилептическими энцефалопатиями был достигнут у 4 (66 %) пациентов из 6; следует отметить, что данная группа включала пациентов с очень тяжелыми формами эпилепсии и резистентностью ко многим антиэпилептическим препаратам (АЭП).

Исследование подтвердило хорошую переносимость Сейзара. В 72,8 % случаев Сейзар переносился без побочных эффектов, в 5 (22,7 %) случаях отмечены транзиторные нарушения со стороны центральной нервной системы и желудочно-кишечного тракта (тошнота, потеря аппетита), не требовавшие отмены препарата. Отмена препарата потребовалась лишь в 1 (4,5 %) случае. У 4 пациенток детородного возраста назначением Сейзара удалось оптимизировать терапию при подготовке к беременности. Высокую эффективность и хорошую переносимость подтверждает факт приверженности лечению: 19 (86 %) из 22 включенных в исследование пациентов продолжают прием Сейзара (период катамнестического наблюдения варьирует от 4 мес до 5 лет). Только в 3 случаях препарат был отменен: у 1 пациента по причине появления кожной сыпи и у 2 — при недостаточной эффективности (4,5 и 9 % соответственно).

Заключение. За многие годы применения накоплены многочисленные данные о благоприятных параметрах безопасности и переносимости ламотриджина, включая такие аспекты переносимости, как положительное влияние на когнитивные функции, поведение и настроение, в том числе у детей, и благоприятный профиль переносимости у женщин детородного возраста.

В настоящее время наиболее безопасными АЭП для женщин детородного возраста в отношении влияния препаратов на нейроэндокринную систему женщин, фертильность и потенциальный тератогенный эффект считаются ламотриджин и леветирацетам. Обращает на себя внимание отмеченное в регистрах число случаев беременности на фоне применения ламотриджина, многократно превышающее число наблюдений для других новых АЭП. Таким образом, безопасность ламотриджина при беременности (как и другие аспекты безопасности и переносимости ламотриджина) значительно лучше изучена в сравнении с другими АЭП. И с учетом этого фактора очень важно, что ламотриджин расценен как безопасный препарат.

Ключевые слова: эпилепсия, Сейзар, эффективность, переносимость, женщины репродуктивного возраста, дети

Для цитирования: Пылаева О.А., Мухин К.Ю. Эффективность и переносимость Сейзара (ламотриджин) в лечении эпилепсии (опыт Института детской неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки). Русский журнал детской неврологии 2020;15(2):17–41.

DOI: 10.17650/2073-8803-2020-15-2-17-41



EFFICACY AND TOLERABILITY OF SEIZAR (LAMOTRIGINE) IN THE TREATMENT OF EPILEPSY (EXPERIENCE OF SVT. LUKA'S INSTITUTE OF CHILD NEUROLOGY AND EPILEPSY)

O.A. Pylaeva, K. Yu. Mukhin

Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108840, Russia;

Svt. Luka's Institute of Child and Adult Neurology and Epilepsy; 9 Akademika Anokhina St., Moscow 119579, Russia

Background. We have accumulated extensive experience in the use of lamotrigine in patients with epilepsy; its mechanism of action, effectiveness, safety, and tolerability are well known. The results of numerous studies indicate its high efficacy and potentially better tolerability compared to other drugs in the treatment of a wide range of epilepsy forms and epileptic syndromes (focal and generalized seizures). These characteristics of lamotrigine determined its priority administration as initial or alternative monotherapy in women with epilepsy.

Objective: to review efficacy and tolerability of Seizar in patients with various forms of epilepsy based on long-term experience of using this drug in our center.

Materials and methods. We analyzed therapeutic effects of Seizar in 22 patients aged between 3 and 34 years (mean age 15.3 years) treated in Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy. The sample included 8 adults and 14 children (under 18 years of age), including 6 children aged from 3 to 12 years. Ten patients were male and twelve patients were female.

Study participants were diagnosed with the following forms of epilepsy: idiopathic (genetic) generalized epilepsy ($n = 9$), idiopathic (genetic) focal epilepsy ($n = 2$), focal epilepsy of unknown etiology ($n = 1$), structural and probably structural focal epilepsy ($n = 4$), genetic and probably genetic epileptic encephalopathies ($n = 6$).

Seizar was used as monotherapy in 9 patients and as an additional drug in 13 patients. Children aged 3 to 12 years received Seizar only as an additional drug in polytherapy ($n = 6$); patients aged between 12 and 18 years received it either as monotherapy ($n = 4$) or in addition to other treatments ($n = 4$). Five adults received Seizar alone, whereas 3 adults received it as a part of polytherapy. In total, 9 participants received monotherapy with Seizar and 13 participants received Seizar with other treatments. In two patients, combination therapy was successfully changed to monotherapy with Seizar (they are currently receiving it as monotherapy). Seizar dose varied between 75 and 400 mg per day given in 1–2 portions. Importantly, prolonged action of Seizar and convenient dose of 200 mg per tablet allows its administration once a day. Currently, 4 patients (one 15-year-old girl and 3 adults) are receiving Seizar once a day (3 of them at bedtime and one of them in the morning). The follow-up period was between 4 months and 5 years.

Results. Therapeutic remission with Seizar was achieved in 7 out of 22 patients (31.8 %); 10 patients (45.5 %) demonstrated at least 50 % reduction in seizure frequency; 5 patients (22.7 %) had no effect. None of the participants had seizure aggravation. Seizar was ceased in 2 patients (9 %) due to its inefficacy.

Therefore, therapeutic effect (clinical remission or more than 50 % reduction in seizure frequency) was achieved in 17 out of 22 patients (77 %), which is a very good result considering the fact that all participants had severe forms of epilepsy.

Seizar was most effective in patients with idiopathic epilepsy (≥ 50 % reduction in seizure frequency/clinical remission was observed in 9 out of 11 patients (81 %), including 5 patients receiving Seizar as monotherapy) and structural focal epilepsy or focal epilepsy of unknown etiology (≥ 50 % reduction in seizure frequency/clinical remission was observed in 4 out of 5 patients (80 %)). Positive effect was achieved in 4 out of 6 participants (66 %) with epileptic encephalopathies; this group included patients with extremely severe forms of epilepsy and resistance to many antiepileptic drugs (AED).

Seizar was well tolerated by patients: 72.8 % of them had no side effect and only 5 patients (22.7 %) had transient disorders of the central nervous system and gastrointestinal tract (nausea, loss of appetite) that did not require discontinuation of the drug. Only one patient (4.5 %) required its cessation. In 4 female patients of reproductive age, Seizar was used to optimize therapy as a part of preparation for pregnancy.

High efficacy and good tolerability of Seizar are confirmed by patients' adherence to treatment: 19 of 22 patients included into the study (86 %) still continue to receive Seizar (the duration of follow-up period varies between 4 months and 5 years). Only 3 participants required drug discontinuation due to skin rash ($n = 1$; 4.5 %) and low efficacy ($n = 2$; 9 %).

Conclusions. Over the past decades, clinicians have accumulated evidence of good safety and tolerability of lamotrigine, including such aspects as its positive effect on cognitive functions, behavior, mood (including that in children), and particularly good safety profile in women of reproductive age.

Lamotrigine and levetiracetam are currently considered the safest AED for women of reproductive age in terms of their impact on the neuroendocrine system of women, fertility, and potential teratogenic effect. The number of pregnancies among women receiving lamotrigine is significantly higher than that among women receiving other AED. Thus, the safety of lamotrigine during pregnancy (as well as other aspects of its safety and tolerability) are studied much better compared to other AED. It is very important that lamotrigine is considered a safe drug.

Key words: epilepsy, Seizar, efficacy, tolerability, women of reproductive age, children

For citation: Pylaeva O.A., Mukhin K. Yu. Efficacy and tolerability of Seizar (lamotrigine) in the treatment of epilepsy (experience of Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy). *Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology* 2020;15(2):17–41. (In Russ.).

Ламотриджин – первый из новых антиэпилептических препаратов (АЭП) – был зарегистрирован для лечения эпилепсии в 1991 г. Таким образом, ламотриджин начал применяться значительно раньше других АЭП последнего поколения, и к настоящему времени накоплен большой опыт его применения в лечении эпилепсии, хорошо изучены механизм действия, эффективность и переносимость [1, 2, 4–7, 26, 32].

Сейзар (ламотриджин; «Алкалоид АО», Республика Македония) был зарегистрирован в РФ в 2009 г. и к настоящему времени является одним из наиболее часто назначаемых препаратов ламотриджина в России. Результаты исследований показали высокую эффективность и хорошую переносимость этого лекарственного средства. Его преимущества в лечении фокальных и некоторых типов генерализованных приступов у пациентов различных возрастных групп как в виде дополнительной терапии, так и в монотерапии получили подтверждение во многих работах (Т.Ф. Varron и соавт., 2000; A.G. Marson и соавт., 2007; С.Р. Panayiotopoulos, 2007, 2010; S.J. Wallace, 1990) [6, 7, 11, 15, 19, 41, 47, 48, 55]. Авторы подчеркивают высокую эффективность и хорошую переносимость ламотриджина, в том числе при длительном лечении (Е. Faught и соавт., 2004) [32], которая была продемонстрирована во многих исследованиях, включая сравнительные (L. Kaminow и соавт., 2003; M. Nieto-Barrera и соавт., 2001; A.G. Marson и соавт., 2007; D. Chadwick, T. Marson, 2007) [26, 38, 41, 46], а также благоприятное влияние на настроение (M. Mula, J.W. Sander, 2007; V.V. Kalinin, 2007; R. Schubert, 2005; F. Andersohn и соавт., 2010) [37, 45, 51], когнитивные функции, сексуальную активность пациентов (А.Л. Максимова, Е.В. Железнова, 2003) [1, 2, 5] и качество жизни [21, 27], в том числе у детей (R. Moavero и соавт., 2017; R. Schubert, 2005; A. Aldenkamp и соавт., 2016) [6, 7, 11, 15, 17, 42, 51].

Противоэпилептическое действие Сейзара обусловлено 2 основными механизмами: стабилизацией пресинаптической нейрональной мембраны за счет блокады вольтажзависимых натриевых каналов и ограничением высвобождения возбуждающих нейромед-

диаторов: глутамата и аспартата. Сейзар имеет линейную фармакокинетику. Пик концентрации препарата устанавливается спустя 1–5 ч (в среднем 2–3 ч) после перорального приема. Период полувыведения при монотерапии составляет 20–41 ч (в среднем 20–29 ч); связываемость с белками плазмы не очень высока – 55 %, содержание свободной фракции в крови – 45 %. Препарат метаболизируется в печени, однако не стимулирует глюкуронилтрансферазную систему, поэтому при длительном приеме его концентрация в крови сохраняется на прежнем уровне. На метаболизм ламотриджина значительно влияют другие АЭП. При совместном применении с индукторами ферментов печени (барбитураты, карбамазепин, фенитоин) метаболизм препарата ускоряется, и период полувыведения может укорачиваться до 15 ч. Вальпроаты замедляют выведение препарата, и период полувыведения удлиняется до 60 ч (L.M. Frank и соавт., 1997; O. Dulac, 1994) [3, 29, 33].

Сейзар выпускается в виде таблеток, содержащих 25, 50, 100 и 200 мг ламотриджина. Преимуществом Сейзара перед другими препаратами из группы ламотриджина является доза 200 мг, очень удобная для взрослых пациентов: таблетки 200 мг Сейзара могут применяться однократно в сутки, что минимизирует неудобства и повышает качество жизни и комплаентность лечения [3].

Сейзар зарегистрирован в РФ для применения у детей с 3-летнего возраста. Применяется у детей старше 12 лет и взрослых в составе поли- или монотерапии для лечения фокальных и генерализованных (включая тонико-клонические судорожные) эпилептических приступов, эпилептических приступов при синдроме Леннокса–Гастро (СЛГ).

У детей в возрасте от 3 до 12 лет (в политерапии) применяется для лечения фокальных и генерализованных (включая тонико-клонические) эпилептических приступов, эпилептических приступов при СЛГ [3]. Примечательно, что в этой возрастной группе разрешена и монотерапия Сейзаром при достижении контроля над приступами после этапа политерапии.

Сейзар может быть назначен в монотерапии типичных абсансов (у детей с 3 лет). Препарат также применяется в лечении биполярных расстройств у взрослых пациентов (18 лет и старше).

Средняя терапевтическая доза Сейзара составляет 100–400 мг/сут у взрослых и 3–10 мг/кг/сут у детей. Важно отметить возможность однократного приема в сутки.

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

Терапевтическая концентрация препарата в крови составляет 4–10 мкг/мл.

Материалы и методы

Характеристики исследуемой группы: пол и возраст.

Проанализированы результаты применения Сейзара у 22 пациентов в возрасте от 3 до 34 лет (средний возраст – 15,3 года), проходивших лечение в Институте детской неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки (ИДНЭ им. Свт. Луки). Всего в исследовании участвовало 8 взрослых пациентов и 14 детей (до 18 лет), из них 6 детей в возрасте от 3 до 12 лет и 8 детей в возрасте от 12 до 18 лет. Пациенты детского возраста составили 63,6 % от общего числа наблюдений.

Распределение по полу было следующим: 10 пациентов мужского пола и 12 – женского пола (5 девочек и 7 женщин).

Распределение по формам эпилепсии: идиопатическая (генетическая) генерализованная эпилепсия (ИГЭ) ($n = 9$), идиопатическая (генетическая) фокальная эпилепсия (ИФЭ) ($n = 2$), фокальная эпилепсия неустановленной этиологии ($n = 1$), структурная и предположительно структурная фокальная эпилепсия ($n = 4$), генетические и предположительно генетические эпилептические энцефалопатии ($n = 6$).

Сейзар назначался в монотерапии в качестве первого АЭП или при переводе с других АЭП в связи с низкой эффективностью и/или побочными эффектами предшествующей терапии (у 9 пациентов), а также в качестве дополнительного препарата в связи с недостаточной эффективностью основного препарата (в 13 случаях).

Детям в возрасте от 3 до 12 лет Сейзар назначался только как дополнительный препарат в политерапии ($n = 6$). Пациентам в возрасте от 12 до 18 лет Сейзар был назначен в монотерапии ($n = 4$) или в качестве дополнительного препарата при политерапии ($n = 4$).

Взрослым пациентам Сейзар был назначен в монотерапии в 5 случаях и в политерапии в 3 случаях. В целом, 9 пациентов первоначально получали Сейзар в монотерапии и 13 – как компонент политерапии.

В 2 случаях Сейзар был введен как компонент политерапии, в дальнейшем после наступления ремиссии сопутствующие препараты были постепенно отменены. И в настоящее время эти пациенты принимают Сейзар в монотерапии.

В 1 из этих случаев (пациент В.Р., 24.09.2005 г.р., диагноз «структурная фокальная эпилепсия: дисэмбриопластическая доброкачественная опухоль, состояние после операции») Сейзар был введен в политерапии 3-м препаратом (в сочетании с вальпроатом и лакосамидом). После введения Сейзара была достигнута ремиссия с последующей постепенной последовательной отменой сначала вальпроата, затем лакосамида. И в настоящее время пациент получает Сейзар в монотерапии. Ремиссия приступов сохраняется.

Второй пациент (Н.Е., 30.07.1993 г.р., диагноз «структурная фокальная эпилепсия») достиг ремиссии после хирургического лечения на фоне приема Сейзара и клобазама. В дальнейшем клобазам был отменен, пациент получает ламотриджин в монотерапии; ремиссия сохраняется, побочные эффекты отсутствуют.

В 1 случае, напротив, Сейзар оказался недостаточно эффективен в монотерапии ИГЭ (юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ)), и пациентка (Н.М., 14.03.1982 г.р.) в дальнейшем перешла на комбинацию Сейзара с вальпроатом. Введение Сейзара позволило уменьшить дозу депакина до 750 мг/сут у данной больной, что очень важно с учетом детородного возраста пациентки и плохой переносимости вальпроата (так как наиболее токсичными для плода считаются суточные дозы вальпроата >1000 мг) [53].

Таким образом, в дальнейшем 10 пациентов получали Сейзар в монотерапии и 12 – как компонент политерапии. В 3 случаях препарат был отменен (1 – в связи с побочными эффектами, в монотерапии; 2 – в связи с низкой эффективностью, в политерапии). В настоящее время 9 пациентов получают Сейзар в монотерапии и 10 – в политерапии.

В целом, Сейзар применялся в структуре политерапии у 13 пациентов, из них 8 получали дуотерапию и 5 пациентов – 3 АЭП. Наиболее распространенной комбинацией было сочетание Сейзара и препаратов вальпроевой кислоты (депакин, конвулекс), которая применялась у 5 из 8 пациентов, получавших 2 АЭП; 2 пациента получали комбинацию Сейзара и этосуксимида (петнидан*, суксилеп) в дуотерапии; 1 пациент получал Сейзар и клобазам* (фризиум).

Из пациентов, принимавших 3 АЭП, в 2 случаях в дополнение к Сейзару и вальпроатам пациенты получали этосуксимид (суксилеп или петнидан); в 1 случае применялась комбинация топамакс + суксилеп + Сейзар; 1 пациент получал вальпроат, лакосамид и Сейзар; 1 пациент получал Сейзар, перампанел и сультамид*.

Клинический состав группы. Все пациенты, вошедшие в исследование, были классифицированы по формам эпилепсии:

- 1) ИГЭ – 9 пациентов, из них:
 - ЮМЭ – 3;
 - эпилепсия с изолированными генерализованными судорожными приступами (ГСП) – 1;
 - юношеская абсансная эпилепсия (ЮАЭ) – 2;
 - ИГЭ с миоклоническими приступами, эпилептическим миоклонусом век и билатеральными тонико-клоническими приступами – 1;
 - абсансная эпилепсия с дебютом в детском возрасте – 2 (из них у 1 пациентки диагностирована генетическая абсансная эпилепсия, обусловленная мутацией в гене *CACNA1H*);
- 2) ИФЭ – 2 пациента (ИФЭ детского возраста с центрально-височными пиками, или роландическая эпилепсия);
- 3) генетические и предположительно генетические эпилептические энцефалопатии – 6 пациентов, их них:
 - синдром псевдо-Леннокса – 2;
 - СЛГ – 3 (из них 1 пациент с мутацией в гене *TBC1D24* – эпилептическая энцефалопатия младенческого возраста, тип 16, OMIM: 615338);
 - синдром Ландау–Клеффнера – 1;
- 4) фокальная эпилепсия неустановленной этиологии (предположительно генетическая) – 1 пациент;
- 5) структурная и предположительно структурная фокальная эпилепсия – 4 пациента, из них:
 - дисэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль (ДНЭТ) левой затылочно-височной области, состояние после удаления опухоли, структурная фокальная височная эпилепсия – 1;
 - гамартома гипоталамуса, состояние после хирургического лечения – 1;
 - последствия перинатального поражения центральной нервной системы (ЦНС) – 1;

- предположительно структурная фокальная эпилепсия (без подтверждения эпилептогенных нарушений по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ)) – 1.

Режим дозирования. Сейзар применялся в дозах от 75 до 400 мг/сут в 1–2 приема в день. Важно отметить, что наличие дозы Сейзара 200 мг в таблетке позволяет принимать препарат 1 раз в сутки, что очень удобно для пациентов. В настоящее время 4 пациента (из них 1 пациентка 15 лет и 3 пациента старше 18 лет) получают Сейзар однократно в день (в 1 случае – утром и в 3 случаях – на ночь).

Период катамнестического наблюдения составил от 4 мес до 5 лет.

Критерии включения в исследование: верифицированный диагноз эпилепсии, возраст пациентов от 3 лет, регулярное посещение врача с проведением обследований, регулярный прием АЭП (для пациентов, получавших лечение на момент включения в исследование). Следует отметить, что мы включали в исследование пациентов с любыми установленными формами эпилепсии, которые получали Сейзар и регулярно находились под нашим наблюдением.

Критерии исключения: недостаток данных для установления диагноза эпилепсии; нерегулярное посещение невролога с отсутствием достоверных данных о катамнезе; нерегулярный прием АЭП.

Всем пациентам было проведено обследование, включавшее подробный сбор анамнестических данных, оценку неврологического статуса, краткое нейропсихологическое тестирование (оценка памяти, внимания, уровня развития когнитивных функций), продолженный видеоэлектроэнцефалографический мониторинг (ВЭМ) (Нейроскоп 5.4 («Биола», Россия); ЭЭГА-21/26 Энцефалан-131–03, модификация 11 («Медиком», Россия)). ВЭМ включал исследование в состоянии активного и пассивного бодрствования с применением тестов на определение уровня сознания, функциональных проб: гипервентиляции, ритмической фотостимуляции в диапазоне частот 3–40 Гц, пробы открывания–закрывания глаз, с включением ночного и/или дневного сна.

Методы нейровизуализации включали проведение МРТ (не менее 1,5 Т) во всех случаях и высокоразрешающей МРТ (ВР-МРТ) (3 Т по эпилептологической программе) по показаниям (в 12 случаях).

Для исключения побочных эффектов терапии на фоне лечения проводили клинический анализ крови (с определением уровня тромбоцитов) и биохимический анализ крови (через 3 мес после начала лечения и далее в среднем каждые 6 мес), ультразвуковое исследование органов брюшной полости, консультацию

*АЭП не зарегистрирован в РФ.

педиатра; по показаниям назначалась консультация психиатра. При применении Сейзара в комбинированной терапии (в сочетании с вальпроатами или препаратами карбамазепина) проводилось определение концентрации вальпроевой кислоты или карбамазепина методом газо-жидкостной хроматографии. Так как Сейзар имеет линейную кинетику, необходимость в определении концентрации ламотриджина в крови возникает только в отдельных случаях (когда необходимо убедиться, что пациент принимает препарат в достаточной дозе). Концентрацию ламотриджина в процессе лечения определяли у 7 пациентов.

Эффективность Сейзара оценивали по влиянию на частоту приступов: учащение приступов (агравация), отсутствие эффекта или слабая эффективность (редукция частоты приступов менее чем на 50 %), улучшение (снижение частоты приступов на 50 % и более), ремиссия (клиническая ремиссия – отсутствие приступов в течение периода наблюдения; клинко-электроэнцефалографическая ремиссия – отсутствие приступов в течение периода наблюдения в сочетании с блокированием эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме (ЭЭГ)).

Результаты

Эффективность Сейзара в общей группе пациентов.

В целом, терапевтическая ремиссия при приеме Сейзара ($n = 22$) была достигнута у 7 (31,8 %) пациентов; уменьшение числа приступов на 50 % и более наблюдалось дополнительно у 10 (45,4 %) пациентов; эффект от лечения отсутствовал в 5 (22,7 %) случаях (табл. 1). Не зарегистрировано ни одного случая агравации приступов. Только в 2 (9 %) случаях Сейзар был отменен в связи с недостаточной эффективностью.

Таблица 1. Эффективность Сейзара у 22 наблюдаемых пациентов, n (%)

Table 1. Efficacy of Seizar in 22 patients examined, n (%)

Клиническая ремиссия Clinical remission	Уменьшение частоты приступов более чем на 50 % More than 50 % reduction in seizure frequency	Без эффекта или уменьшение частоты приступов менее чем на 50 % No effect or less than 50 % reduction in seizure frequency	Ухудшение (агравация) Worsening (aggravation)
7 (31,8)	10 (45,4)	5 (22,7)	0

Таким образом, в целом положительный терапевтический эффект (наступление клинической медикаментозной ремиссии или снижение частоты приступов более чем на 50 %) достигнут у 17 (77 %) пациентов

из 22. Во всех случаях достигнутая ремиссия расценивалась как клиническая: отсутствие приступов при сохранении эпилептиформной активности различной степени выраженности на ЭЭГ.

Эффективность Сейзара в зависимости от формы эпилепсии. Идиопатические формы эпилепсии. В нашем исследовании Сейзар получали 9 пациентов с ИГЭ и 2 пациента с ИФЭ (всего 11 пациентов с идиопатическими формами эпилепсии).

Полная клиническая ремиссия достигнута у 3 (27,5 %) пациентов, снижение частоты приступов на 50 % и более – у 6 (54,5 %), отсутствие существенного эффекта отмечено у 2 (18 %) пациентов.

Клиническая ремиссия достигнута у 3 пациентов с ИГЭ, в том числе у 1 пациентки с диагнозом «ИГЭ с миоклоническими приступами, эпилептическим миоклонусом век и билатеральными судорожными приступами», у 1 пациентки с генетической абсансной эпилепсией, обусловленной мутацией в гене *CACNA1H* (в обоих случаях в монотерапии), и у 1 пациентки с ЮМЭ (в комбинации с вальпроатом).

Среди больных ИФЭ (роландической) у 1 пациента в политерапии с вальпроатом достигнута ремиссия. У 2-го пациента в возрасте 8 лет при введении Сейзара в монотерапии возникла кожная сыпь, и препарат был отменен. Этот случай отнесен к категории «отсутствие эффекта», так как в течение 3 нед на фоне приема ламотриджина приступы продолжались.

Также Сейзар был недостаточно эффективен (уменьшение частоты приступов около 30 %) у пациента с абсансными приступами (предположительно генетической этиологии), резистентными к терапии многими АЭП, однако препарат не был отменен.

В настоящее время 10 пациентов из данной группы продолжают принимать Сейзар.

Эффективность Сейзара в зависимости от типа приступов при ИГЭ. Абсансы регистрировались у 6 пациентов из 9: 2 пациента с ЮМЭ (в сочетании с эпилептическим миоклонусом и ГСП), 2 пациента с ЮАЭ (в сочетании с ГСП), 2 пациента с дебютом абсансов в детском возрасте при отсутствии других типов приступов (из них 1 пациентка с генетической абсансной эпилепсией, обусловленной мутацией в гене *CACNA1H*, и 1 пациент с предположительно генетической абсансной эпилепсией, этиология не установлена). В целом, абсансы регистрировались у 6 из 11 пациентов в данной группе. Во всех случаях у пациентов этой группы регистрировались типичные абсансы, характеризующиеся на ЭЭГ пик-волновой активностью с частотой 3 Гц. Сейзар был эффективен в отношении абсансов в 5 (83 %) случаях из 6, включая пациентку с мутацией в гене *CACNA1H*. Эффект в отношении абсансов отсутствовал у 1 пациента с абсансными приступами (предположительно генетической этиологии), резистентными к терапии многими АЭП.

Генерализованные судорожные приступы регистрировались у 3 пациентов с ЮМЭ, у 1 пациента с эпилепсией с изолированными ГСП, у 2 пациентов с ЮАЭ и у 1 пациентки с ИГЭ с миоклоническими приступами, эпилептическим миоклонусом век и билатеральными тонико-клоническими приступами. В целом, ГСП регистрировались у 7 пациентов. Терапевтический эффект Сейзара был получен в 6 случаях из 7 (в 3 случаях при монотерапии и в 4 — при политерапии). В 1 случае у пациентки с ЮМЭ при переходе на монотерапию произошел рецидив. При добавлении вальпроата в небольшой дозе в комбинации с Сейзаром достигнута длительная ремиссия.

Миоклонические приступы регистрировались у 3 пациентов с ЮМЭ, у 1 пациентки с ИГЭ с миоклоническими приступами, эпилептическим миоклонусом век и билатеральными тонико-клоническими приступами и у 1 пациентки с генетической абсансной эпилепсией с дебютом в детском возрасте, обусловленной мутацией в гене *CACNA1H*. В 2 случаях зарегистрирован эпилептический миоклонус век. В целом, миоклонические приступы регистрировались у 5 пациентов. Сейзар был эффективен в отношении миоклонических приступов у 4 пациентов из 5, в том числе в отношении эпилептического миоклонуса век.

В группе пациентов с идиопатическими формами эпилепсии было максимальное число пациентов, изначально принимавших Сейзар в монотерапии: 6 пациентов (из 9 в общей группе). Из пациентов, получавших монотерапию Сейзаром, в 2 случаях достигнута ремиссия, в 2 случаях — уменьшение частоты приступов более чем на 50 %, в 1 случае возникла аллергическая реакция и препарат был отменен, в 1 случае при попытке перехода пациентки с ЮМЭ с вальпроата на ламотриджин с целью оптимизации терапии у женщины репродуктивного возраста, а также в связи с жалобами на выраженные нейроэндокринные побочные эффекты вальпроата возник рецидив ГСП после многолетней ремиссии. Это привело к возврату на терапию вальпроатом с последующим наступлением и длительным сохранением ремиссии.

У 3 пациенток детородного возраста с ИГЭ в данной группе путем назначения Сейзара удалось оптимизировать терапию при подготовке к беременности.

Таким образом, в данной группе идиопатических форм эпилепсии эффективность Сейзара была наиболее высокой (положительный эффект в виде снижения частоты приступов на 50 % и более или достижения клинической ремиссии был отмечен у 9 (81 %) пациентов из 11, в том числе у 4 из 5 пациентов, исходно получавших Сейзар в монотерапии).

Хотя во всех случаях ремиссия была расценена как клиническая при сохранении эпилептиформной активности на ЭЭГ, улучшение ЭЭГ в виде значительного снижения индекса эпилептиформной актив-

ности зарегистрировано у всех 9 пациентов из 11, у которых был достигнут выраженный терапевтический эффект.

Генетические и предположительно генетические эпилептические энцефалопатии. Как уже упоминалось выше, данная группа включала 2 пациентов с синдромом псевдо-Леннокса, 3 пациентов с СЛГ (из них 1 пациент с мутацией в гене *TBC1D24* — эпилептическая энцефалопатия младенческого возраста, тип 16, OMIM: 615338) и 1 пациента с синдромом Ландау-Клеффнера (всего 6 пациентов). Все пациенты получали Сейзар в политерапии. Полная ремиссия достигнута у 1 (17 %) пациента с синдромом псевдо-Леннокса, снижение частоты приступов на 50 % и более — у 3 (50 %) (1 пациент с синдромом псевдо-Леннокса и 1 пациент с СЛГ, обусловленным мутацией в гене *TBC1D24*), отсутствие существенного эффекта отмечено у 2 (33 %) пациентов (1 пациент с синдромом Ландау-Клеффнера и 1 пациент с СЛГ). В этой группе в половине случаев у больных наблюдалось выраженное уменьшение индекса эпилептиформной активности на ЭЭГ.

Таким образом, в группе пациентов с эпилептическими энцефалопатиями эффективность Сейзара была ниже, чем в других группах пациентов (положительный эффект достигнут у 4 (66 %) пациентов из 6, однако следует отметить, что данная группа включала пациентов с тяжелыми формами эпилепсии и резистентностью к антиэпилептической терапии. У 2 пациентов в связи с отсутствием эффекта Сейзар был в дальнейшем отменен.

Структурные и предположительно структурные фокальные эпилепсии. Как уже упоминалось выше, данная группа включала 4 пациентов, из них:

- ДНЭТ левой затылочно-височной области, состояние после удаления опухоли, структурная фокальная височная эпилепсия — 1 пациент;
- гамартома гипоталамуса, состояние после хирургического лечения — 1 пациент;
- последствия перинатального поражения ЦНС — 1 пациент;
- предположительно структурная фокальная эпилепсия (без подтверждения эпилептогенных нарушений по данным МРТ) — 1 пациент.

В результате терапии у 2 (50 %) пациентов достигнута ремиссия, у 1 (25 %) пациента — 50 % снижение частоты приступов, и в 1 случае эффекта не наблюдалось. Сейзар был высокоэффективен у изначально резистентного к терапии пациента с диагнозом «ДНЭТ левой затылочно-височной области, состояние после удаления опухоли, структурная фокальная височная эпилепсия». У данного пациента после операции приступы продолжались на фоне приема лакосамида и вальпроата, планировалось повторное прехирургическое обследование и повторная операция. Однако при добавлении ламотриджина приступы прекратились,

операция не была проведена, и в дальнейшем на фоне длительной ремиссии удалось перейти на монотерапию ламотриджином, отменив вначале вальпроат, а затем и лакосамид. У 2-го пациента с диагнозом «структурная фокальная эпилепсия; гамартома гипоталамуса», получавшего клобазам в сочетании с Сейзаром, приступы прекратились после хирургического лечения. В дальнейшем на фоне длительной ремиссии удалось отменить клобазам и перейти на монотерапию Сейзаром.

Фокальная эпилепсия неустановленной этиологии.

Сейзар назначен 1 пациентке с фокальной эпилепсией неустановленной этиологии (предположительно генетической) в качестве инициальной терапии при возникновении приступов после многолетней ремиссии. В настоящее время период наблюдения составляет 4 мес, приступы отсутствуют.

Таким образом, в группе структурных фокальных эпилепсий и фокальных эпилепсий неустановленной этиологии эффективность Сейзара была высокой (положительный эффект в виде снижения частоты приступов или достижения клинической ремиссии отмечен у 4 (80 %) пациентов из 5).

Переносимость терапии. В нашем исследовании отмечена хорошая переносимость терапии Сейзаром. Отмена Сейзара из-за побочных эффектов (кожная сыпь) потребовалась лишь в 1 (4,5 %) случае из 22.

Побочные эффекты при добавлении Сейзара отмечены у 5 пациентов, что составило 22,7 %. Среди побочных эффектов отмечались транзиторные нарушения со стороны ЦНС: головные боли, головокружение, двоение (данные побочные эффекты появились при введении ламотриджина в дозе 200 мг/сут в сочетании с лакосамидом, прошли при снижении дозы ламотриджина до 125 мг/сут и в дальнейшем при повышении дозы вновь до 200 мг/сут отсутствовали) — 1 (4,5 %) случай; транзиторное головокружение — 1 (4,5 %) случай; транзиторная диплопия (при приеме ламотриджина в сочетании с карбамазепином) — 1 (4,5 %) случай. Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта отмечены в 1 (4,5 %) случае (транзиторное снижение аппетита, тошнота появились в период титрации ламотриджина в сочетании с вальпроатом и в дальнейшем отсутствовали). Во всех этих случаях побочные эффекты были временными и не требовали отмены препарата.

На момент написания статьи 19 (86 %) из 22 включенных в исследование пациентов продолжают прием Сейзара (период катамнестического наблюдения варьирует от 4 мес до 5 лет), что подтверждает высокую эффективность и хорошую переносимость препарата. В 1 (4,5 %) случае препарат отменен в связи с появлением кожной сыпи и в 2 (9 %) — в связи с недостаточной эффективностью. Показатель удержания на терапии составляет 86 %.

Обсуждение

Эффективность Сейзара в общей группе пациентов.

В нашем исследовании в целом положительный терапевтический эффект (наступление клинической ремиссии или снижение частоты приступов более чем на 50 %) достигнут у 17 (77 %) пациентов из 22. Терапевтическая ремиссия при добавлении Сейзара ($n = 22$) была достигнута у 7 (31,8 %) пациентов, уменьшение числа приступов на 50 % и более наблюдалось дополнительно у 10 (45,4 %) пациентов, эффект от лечения отсутствовал в 5 (22,7 %) случаях. Не зарегистрировано ни одного случая аггравации приступов. Показатель удержания на терапии составляет 86 %.

Полученные нами данные по эффективности Сейзара при различных формах эпилепсии согласуются с результатами отечественных и зарубежных исследований.

Ламотриджин широко представлен во всех международных и национальных рекомендациях (прежде всего, рекомендациях Международной противэпилептической лиги (International League Against Epilepsy, ILAE)) (табл. 2), рекомендациях отдельных эпилептологических центров, экспертов в эпилептологии, которые являются ориентиром для выбора АЭП. Однако окончательный выбор АЭП всегда является прерогативой лечащего врача. В соответствии с рекомендациями ILAE по инициальной монотерапии АЭП при различных типах эпилептических приступов и эпилептических синдромах (T. Glauser и соавт., 2013) [34] ламотриджин рекомендован к применению при фокальных приступах у взрослых (рекомендации класса C), при фокальных приступах у детей (рекомендации класса D), при абсансах у детей (рекомендации класса C).

Представленные в табл. 3 рекомендации эксперта (С.Р. Panayiotopoulos, 2007, 2010) демонстрируют эффективность ламотриджина при широком спектре эпилептических приступов, включая фокальные приступы различных типов, билатеральные тонико-клонические и абсансы. Однако автор подчеркивает возможность аггравации миоклонических приступов [47, 48].

В табл. 4 приведены рекомендации С.Р. Panayiotopoulos по применению новых и старых АЭП в лечении эпилептических приступов и основных эпилептических синдромов.

В соответствии с рекомендациями С.Р. Panayiotopoulos (2007, 2010) [47, 48] назначение ламотриджина показано при следующих типах приступов: фокальные приступы различных типов с вторичной генерализацией или без нее (в качестве препарата первого выбора), изолированные ГСП (в качестве препарата первого выбора), изолированные абсансы (в качестве препарата первого выбора), тонические приступы (в качестве препарата первого выбора) [47, 48]. Вместе с тем не все авторы придерживаются аналогичной точки зрения в отношении ламотриджина как препарата

Таблица 2. Рекомендации International League Against Epilepsy по инициальной монотерапии антиэпилептическими препаратами при различных типах эпилептических приступов и эпилептических синдромах (Т. Glauser и соавт., 2013) [34]

Table 2. Recommendations of the International League Against Epilepsy for the initial monotherapy with antiepileptic drugs in patients with different types of epileptic seizures and various epileptic syndromes (T. Glauser et al., 2013) [34]

Тип приступов или эпилептический синдром Type of seizures or epileptic syndrome	Исследования класса I, n Class I studies, n	Исследования класса II, n Class II studies, n	Исследования класса III, n Class III studies, n	Доказательный уровень эффективности препарата (препараты перечислены в алфавитном порядке) Level of evidence for the efficacy of the drugs (listed in alphabetical order)
Фокальные приступы у взрослых Focal seizures in adults	4	1	34	A: CBZ, LEV, PHT, ZNS. B: VPA. C: GBP, LTG, OXC, PB, TPM, VGB. D: CZP, PRM
Фокальные приступы у детей Focal seizures in children	1	0	19	A: OXC. B: нет. (none) C: CBZ, PB, PHT, TPM, VPA, VGB. D: CLB, CZP, LTG, ZNS
Абсансы у детей Absence seizures in children	1	0	7	A: ETM, VPA. B: нет. (none) C: LTG. D: нет. (none)
Роландическая эпилепсия Rolandic epilepsy	0	0	3	A: нет. (none) B: нет. (none) C: CBZ, VPA. D: GBP, LEV, OXC, STM
Юношеская миоклоническая эпилепсия Juvenile myoclonic epilepsy	0	0	1	A: нет. (none) B: нет. (none) C: нет. (none) D: TPM, VPA

Примечание. CBZ – карбамазепин, CLB – клобазам, CZP – клоназепам, GBP – габапентин, ETM – этосуксимид, LEV – левитирацетам, LTG – ламотриджин, OXC – окскарбазепин, PB – фенобарбитал, PHT – фенитоин, PRM – примидон, STM – сультиами, TPM – топирамат, ZNS – зонисамид, VPA – вальпроат, VGB – вигабатрин*.

Уровни доказательности: A – 1 или более исследований I класса либо 2 или более исследований II класса – эффективность данного препарата при данной форме эпилепсии у данной категории пациентов установлена; B – 1 исследование или мета-анализ II класса – антиэпилептический препарат вероятно эффективен; C – 2 или более исследований III класса – антиэпилептический препарат возможно эффективен; D – 1 исследование III класса или экспертная оценка, мнение опытных врачей – антиэпилептический препарат потенциально эффективен.

Note. CBZ – carbamazepine, CLB – clobazam, CZP – clonazepam, GBP – gabapentin, ETM – ethosuximide, LEV – levetiracetam, LTG – lamotrigine, OXC – oxcarbazepine, PB – phenobarbital, PHT – phenytoin, PRM – primidone, STM – sultiame, TPM – topiramate, ZNS – zonisamide, VPA – valproate, VGB – vigabatrin.

Levels of evidence: A – at least one class I study (or) at least two class II studies; the drug is effective for this form of epilepsy and in this category of patients; B – one class II study or class II meta-analysis; the drug is likely to be effective; C – at least two class III studies; the drug is probably effective; D – one class III study or expert opinion or opinion of experienced clinicians; the drug is potentially effective.

первого выбора при многих типах эпилептических приступов [34].

Высокую эффективность ламотриджина продемонстрировали сравнительные исследования, среди которых наиболее масштабным и фундаментальным является исследование SANAD (Standard and New Antiepileptic Drugs) – открытое рандомизированное контролируемое сравнительное исследование класса III, целью которого являлось сравнение эффективности и переносимости основных традиционных и новых АЭП (карбамазепина, габапентина, ламотриджина,

окскарбазепина и топирамата) в лечении эпилепсии [26]. Исследование проводилось на базе амбулаторных отделений клиник в Великобритании. Эффективность и переносимость терапии изучались во всех возрастных группах: от детского до пожилого возраста. Пациенты (n = 1721) с фокальными приступами, для которых в качестве стандарта антиэпилептической терапии (стандартного препарата первого выбора) рассматривался карбамазепин, были случайным образом распределены для приема карбамазепина, габапентина, ламотриджина, окскарбазепина или топирамата.

*АЭП не зарегистрирован в РФ.

Таблица 3. Эффективность основных антиэпилептических препаратов при различных типах эпилептических приступов (С.Р. Panayiotopoulos, 2007, 2010, с изменениями) [47, 48]

Table 3. Efficacy of main antiepileptic drugs for various types of epileptic seizures (C.P. Panayotopoulos, 2007, 2010, with amendments) [47, 48]

Антиэпилептический препарат Antiepileptic drug	Тип приступов Type of seizures				
	Фокальные (простые или сложные) Focal (simple or complex)	Билатеральные тонико-клонические Bilateral tonic-clonic	Генерализованные тонико-клонические Generalized tonic-clonic	Миоклонические Myoclonic	Абсансы Absence seizures
Вальпроат Valproate	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен Effective
Карbamазепин Carbamazepine	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Вызывает аггравацию Causes aggravation	Вызывает аггравацию Causes aggravation
Клобазам Clobazam	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен? Effective?	Эффективен? Effective?	Эффективен? Effective?
Клоназепам Clonazepam	Эффективен? Effective?	Эффективен? Effective?	Вызывает аггравацию? Causes aggravation?	Эффективен Effective	Эффективен Effective
Этосуксимид Ethosuximide	Неэффективен Ineffective	Вызывает аггравацию? Causes aggravation?	Вызывает аггравацию? Causes aggravation?	Эффективен Effective	Эффективен Effective
Габапентин Gabapentin	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Неэффективен Ineffective	Вызывает аггравацию Causes aggravation	Вызывает аггравацию Causes aggravation
Ламотриджин Lamotrigine	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Вызывает аггравацию Causes aggravation	Эффективен Effective
Леветирацетам Levetiracetam	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен? Effective?
Окскарбазепин Oxcarbazepine	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Вызывает аггравацию Causes aggravation	Вызывает аггравацию Causes aggravation
Фенобарбитал Phenobarbital	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Вызывает аггравацию? Causes aggravation?
Фенитоин Phenytoin	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Неэффективен Ineffective	Вызывает аггравацию Causes aggravation
Прегабалин Pregabalin	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Неизвестно Unknown	Вызывает аггравацию Causes aggravation	Неизвестно Unknown
Тиагабин* Tiagabine	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Неэффективен Ineffective	Вызывает аггравацию Causes aggravation	Вызывает аггравацию Causes aggravation
Топирамат Topiramate	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен? Effective?
Вигабатрин Vigabatrin	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Неэффективен Ineffective	Вызывает аггравацию Causes aggravation	Вызывает аггравацию Causes aggravation
Зонисамид Zonisamide	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен? Effective?

*АЭП не зарегистрирован в РФ.

Таблица 4. Рекомендации по применению новых и старых антиэпилептических препаратов в лечении эпилептических приступов и основных эпилептических синдромов (С.Р. Panayiotopoulos, 2010, с изменениями) [47, 48]

Table 4. Recommendations for the use of new and old antiepileptic drugs in the treatment of epileptic seizures and main epileptic syndromes (С.Р. Panayiotopoulos, 2010, with amendments) [47, 48]

<p>Эпилептические приступы/синдромы Epileptic seizures/syndromes</p>	<p>АЭП первого выбора в порядке убывания значимости — в отдельности для старых и новых АЭП (новые АЭП выделены курсивом) First-line AED in descending order of significance: separately for old and new drugs (new AED in italics)</p>	<p>АЭП второго выбора в порядке убывания значимости — в отдельности для старых и новых АЭП (новые АЭП выделены курсивом) Second-line AED in descending order of significance: separately for old and new drugs (new AED in italics)</p>
<p>Фокальные (простые и сложные) приступы с или без вторичной генерализации Focal (simple and complex) seizures with or without secondary generalization</p>	<p>Карbamазепин, фенитоин, фенобарбитал. <i>Леветирацетам, окскарбазепин, ламотриджин, топирамат</i> Carbamazepine, phenytoin, phenobarbital. <i>Levetiracetam, oxcarbazepine, lamotrigine, topiramate</i></p>	<p>Клобазам, вальпроат. <i>Лакосамид, габапентин, зонисамид, прегабалин, тиагабин</i> Clobazam, valproate. <i>Lacosamide, gabapentin, zonisamide, pregabalin, tiagabine</i></p>
<p>Изолированные генерализованные судорожные приступы Isolated generalized convulsive seizures</p>	<p>Вальпроат, фенобарбитал, фенитоин. <i>Леветирацетам, ламотриджин, топирамат</i> Valproate, phenobarbital, phenytoin. <i>Levetiracetam, lamotrigine, topiramate</i></p>	<p>Карbamазепин. <i>Окскарбазепин</i> Carbamazepine. <i>Oxcarbazepine</i></p>
<p>Изолированные миоклонические приступы Isolated myoclonic seizures</p>	<p>Клоназепам, вальпроат, фенобарбитал. <i>Леветирацетам</i> Clonazepam, valproate, phenobarbital. <i>Levetiracetam</i></p>	<p>Фенитоин, этосуксимид. <i>Топирамат, зонисамид</i> Phenytoin, ethosuximide. <i>Topiramate, zonisamide</i></p>
<p>Изолированные абсансы (типичные и атипичные) Isolated absence seizures (typical and atypical)</p>	<p>Вальпроат, этосуксимид. <i>Ламотриджин</i> Valproate, ethosuximide. <i>Lamotrigine</i></p>	<p>Клоназепам. <i>Леветирацетам, зонисамид, топирамат</i> Clonazepam. <i>Levetiracetam, zonisamide, topiramate</i></p>
<p>Негативный миоклонус и атонические приступы Negative myoclonus and atonic seizures</p>	<p>Этосуксимид, вальпроат. <i>Леветирацетам</i> Ethosuximide, valproate. <i>Levetiracetam</i></p>	<p>Клоназепам. <i>Зонисамид, топирамат</i> Clonazepam. <i>Zonisamide, topiramate</i></p>
<p>Тонические приступы Tonic seizures</p>	<p>Вальпроат, фенитоин, фенобарбитал. <i>Топирамат, ламотриджин</i> Valproate, phenytoin, phenobarbital. <i>Topiramate, lamotrigine</i></p>	<p>Клоназепам, клобазам. <i>Зонисамид</i> Clonazepam, clobazam. <i>Zonisamide</i></p>

Примечание. АЭП — антиэпилептические препараты.
Note. AED — antiepileptic drugs.

Данное исследование показало некоторое преимущество ламотриджина над карbamазепином по переносимости и не меньшую эффективность, а следовательно, и хорошие перспективы в лечении фокальных приступов. Однако в лечении ИГЭ вальпроат имел преимущество перед топираматом и ламотриджином и рассматривался как препарат первого выбора в лечении ИГЭ с точки зрения эффективности, по данным авторов этого исследования [26].

По данным систематического обзора применения ламотриджина в монотерапии у детей (Y.T. Liu и соавт., 2016), включавшего 9 рандомизированных контролируемых исследований с участием 1016 пациентов, эффективность ламотриджина в монотерапии по параметру достижения полного контроля над приступами существенно не отличалась в группах карbamазепина и вальпроата, при этом переноси-

мость ламотриджина была лучше, чем у карbamазепина [39].

Дифференцированная эффективность Сейзара в зависимости от формы эпилепсии и типа приступов. Идиопатические формы эпилепсии. В этой группе продемонстрирован наибольший эффект Сейзара. Сейзар получали 9 пациентов с ИГЭ и 2 пациента с ИФЭ (всего 11 пациентов с идиопатическими формами эпилепсии). Полная клиническая ремиссия достигнута у 3 (27,5 %) пациентов, снижение частоты приступов на 50 % и более — у 6 (54,5 %) пациентов, отсутствие существенного эффекта отмечено у 2 (18 %) пациентов. В этой группе было максимальное число пациентов, изначально принимавших Сейзар в монотерапии: 6 пациентов (из 9 в общей группе).

Типичные абсансы у пациентов с ИГЭ. Сейзар был эффективен в отношении типичных абсансов

в 5 (83 %) случаях из 6, включая пациентку с мутацией в гене *CACNA1H*. Эффект в отношении абсансов отсутствовал у 1 пациента с абсансными приступами (предположительно генетической этиологии), резистентными к терапии многими АЭП.

Приводим клинический случай, демонстрирующий эффективность Сейзара при генетической абсансной эпилепсии у наблюдаемой нами пациентки.

Клинический случай 1

Пациентка А.Т., 31.03.2004 г.р., 16 лет, находится под наблюдением в ИДНЭ им. Свт. Луки с марта 2018 г., с возраста 13 лет 11 мес, с диагнозом «генетическая абсансная эпилепсия, обусловленная мутацией в гене *CACNA1H*».

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

Видимых приступов родители не отмечали.

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

При анализе ЭЭГ и ВЭМ при первой консультации в ИДНЭ в марте 2018 г.: эпилептические приступы никогда не регистрировались. Регистрируются редкие короткие диффузные пик-полипик-волновые разряды с преобладанием во сне.

При проведении генетического исследования (панель генов «Наследственные эпилепсии и сходные состояния» («Генетико»)) выявлена гетерозиготная мутация в экзоне 35 гена *CACNA1H* (ассоциированная в гетерозиготном состоянии с ИГЭ, абсансной эпилепсией, тип 6, ОМIM: 611942). У матери данная мутация отсутствует.

Рекомендуется исследование данной мутации по Сэнгеру у отца с последующей консультацией генетика.

С большой вероятностью данная мутация является причиной заболевания пациентки.

При проведении МРТ (рутинная, ноябрь 2017 г.) видимых эпилептогенных нарушений не выявлено.

Учитывая отсутствие манифестных приступов и минимальную выраженность эпилептиформной активности, была рекомендована постепенная отмена депакина.

При проведении ВЭМ в динамике на фоне снижения дозы депакина отмечается отрицательная динамика в виде повышения индекса диффузной пик-волновой активности в бодрствовании. Данная активность возникает при ритмической фотостимуляции, нередко с бифронтальным преобладанием, максимальной продолжительностью до 3 с.

Во сне индекс эпилептиформной активности существенно снижается.

В отдельных случаях при ритмической фотостимуляции зарегистрированы фантомные абсансы (прекращение счета вслух) с легким миоклоническим компонентом.

С учетом подросткового возраста пациентки с целью минимизации побочных эффектов вальпроата на эндокринную систему рекомендована замена вальпроата на монотерапию ламотриджином. Сейзар был введен по схеме, начиная с 12,5 мг утром; через неделю: 25 мг утром; через неделю: 25 мг 2 раза в день; через неделю: 37,5 мг 2 раза в день; через неделю: 50 мг 2 раза в день; через неделю: 75 мг 2 раза в день; через неделю: 100 мг 2 раза в день (200 мг/сут). Принимает Сейзар с октября 2018 г.

Последняя консультация в ИДНЭ им. Свт. Луки в июне 2020 г.

В настоящее время пациентка и родители приступов не замечают.

По данным ВЭМ (июнь 2020 г.) в бодрствовании отмечается небольшая положительная динамика в виде снижения индекса диффузных пик-полипик-волновых разрядов максимальной продолжительностью около 3 с, возникающих, главным образом, при закрывании глаз и при ритмической фотостимуляции. Во сне — резкая положительная динамика. Регистрируются единичные низкосинхронизированные пик-волновые комплексы по лобно-центрально-вертексным отведениям билатерально синхронно, и однократно зарегистрирован короткий диффузный низкосинхронизированный разряд. Эпилептических приступов зарегистрировано не было.

В настоящее время получает Сейзар в дозе 100 мг 2 раза в день (200 мг/сут); концентрация ламотриджина в крови (утром, до приема препарата) — 5,6 мкг/мл (норма — 4–10 мкг/мл).

В связи с хорошим терапевтическим эффектом рекомендовано продолжение терапии.

Клинический пример демонстрирует эффективность и хорошую переносимость Сейзара у девочки с генетической абсансной эпилепсией, обусловленной мутацией в гене *CACNA1H*. Назначенный в инициальной терапии вальпроат вызывал выраженные побочные эффекты, значительно снижающие качество жизни (как нейроэндокринные нарушения, так и снижение школьной успеваемости). С учетом плохой переносимости вальпроата и подросткового возраста пациентки с целью минимизации побочных эффектов вальпроата на эндокринную систему была рекомендована замена вальпроата на монотерапию ламотриджином (Сейзар). Пациентка получает Сейзар в дозе 200 мг/сут с периодом катамнестического наблюдения более 1,5 года. Сейзар эффективен: фантомные абсансы на фоне терапии не регистрируются. Терапию переносит хорошо.

Сейзар зарегистрирован для лечения абсансов у детей с 3-летнего возраста и может применяться в монотерапии у данной категории больных. Эффективность ламотриджина в лечении абсансов была доказана в зарубежных исследованиях [18, 29, 33, 55]. O. Dulac (1994) показал, что ламотриджин эффективен при атипичных и типичных абсансах [29]. При детской абсансной эпилепсии ламотриджин был эффективен в купировании абсансов в 73 % случаев. F. Besag и соавт. (1997) констатировали высокую эффективность ламотриджина у 12 пациентов при статусе абсансов [22]. Препарат оказывал выраженный клинический эффект и вызывал редукцию генерализованной пик-волновой активности на ЭЭГ. L. Frank и соавт. (1997) отметили высокую эффективность ламотриджина в виде монотерапии при купировании детских и юношеских абсансов [33]. Эффективность ламотриджина составила 64 % (полная ремиссия) в сравнении с плацебо – 21 % ($p = 0,015$). В исследовании S. Wallace (1990) при назначении ламотриджина отмечено значительное снижение частоты миоклонических абсансов у 18 детей в возрасте 5–11 лет [55]. C.P. Panayiotopoulos (2005) рассматривает возможность стартовой монотерапии ламотриждином при ЮАЭ у женщин с целью избежать нередких побочных эффектов вальпроатов на репродуктивную функцию, а в работе, опубликованной в 2007 г., отмечает возможность применения ламотриджина при ЮМЭ для лечения резистентных к терапии абсансов [8]. A. Arzimanoglou (2002) рекомендовал назначение ламотриджина в качестве дополнительного препарата в небольших дозах в комбинации с вальпроатами для купирования типичных абсансов у пациентов, резистентных к монотерапии вальпроатами, или при непереносимости терапевтических доз вальпроатов [18]. H. Hwang и соавт. (2012) оценивали эффективность и переносимость длительной терапии этосуксимидом, вальпроевой кислотой и ламотриждином в монотерапии у 128 детей с недавно диагностированной детской абсансной эпилепсией и доказали равноценную эффективность 3 препаратов [8]. При этом эффективность терапии значимо не различалась в 3 группах, но были выявлены преимущества ламотриджина по переносимости у детей. В отдельных работах указывается на возможность аггравации абсансов при применении ламотриджина (M. Nasan и соавт., 2006) [8, 14]. В нашем исследовании аггравации абсансов при приеме Сейзара зарегистрировано не было.

Миоклонические приступы у пациентов с ИГЭ.

В целом, Сейзар был эффективен в отношении миоклонических приступов у 4 пациентов из 5, в том числе в отношении эпилептического миоклонуса век.

Миоклонические приступы (во всех случаях в сочетании с приступами другого типа) регистрировались у 5 пациентов с ИГЭ, включенных в наше исследование, в том числе у 3 пациентов с ЮМЭ, у 1 пациентки

с ИГЭ с миоклоническими приступами, эпилептическим миоклонусом век и билатеральными тонико-клоническими приступами и у 1 пациентки с генетической абсансной эпилепсией с дебютом в детском возрасте, обусловленной мутацией в гене *CACNA1H*. В 2 случаях зарегистрирован эпилептический миоклонус век.

Данные литературы в отношении эффекта на миоклонические приступы противоречивы. Прежде всего, это связано с тем, что ламотриджин может быть эффективен в отношении миоклонических приступов при ИГЭ, однако может вызывать аггравацию миоклонических приступов при некоторых других формах эпилепсии. В частности, наиболее известен потенциал аггравации ламотриджина в отношении миоклонических приступов при тяжелой миоклонической эпилепсии младенчества (синдром Драве) (P. Genton, 2000; A. Arzimanoglou, 2002) [18]. Такие пациенты не были включены в наше исследование. В некоторых работах при указании на аггравацию миоклонических приступов форма эпилепсии не уточняется либо указывается также потенциальная возможность аггравации миоклонических приступов при ЮМЭ (O. Dulac, 1994; E. Ben-Menachem, 2003; Wallace, 1996; Catania и соавт., 1999; R. Guerrini и соавт., 1998; Biraben и соавт., 2000; Maiga и соавт., 2006; Genton и соавт., 2006; Janszky и соавт., 2000) [8, 14, 29]. В нашем исследовании аггравации миоклонических приступов при приеме Сейзара зарегистрировано не было.

C.P. Panayiotopoulos (2007) отмечает эффективность ламотриджина в лечении эпилепсии с миоклоническими приступами [47, 48]. Результаты наших исследований также демонстрируют высокую эффективность ламотриджина в комбинации с вальпроатами в лечении эпилепсии с миоклоническими приступами (синдром Дозе) (К.Ю. Мухин, 2000) [7]. В исследовании H. Bodenstein-Sachar и соавт. (2011) доля респондеров среди пациентов с ЮМЭ, принимавших ламотриджин, составила 56 %; эффективность ламотриджина была выше у пациентов без генерализованных тонико-клонических приступов ($p = 0,04$) [23].

Структурные и предположительно структурные фокальные формы эпилепсии и фокальные эпилепсии неустановленной этиологии. Сейзар получали 4 пациента со структурными фокальными эпилепсиями. В 2 случаях достигнута клиническая ремиссия, в 1 случае отмечено 50 % снижение частоты приступов, в 1 случае эффекта не было.

Как уже упоминалось выше, Сейзар был высокоэффективен у изначально резистентного к терапии пациента с диагнозом «ДНЭТ левой затылочно-височной области, состояние после удаления опухоли, структурная фокальная височная эпилепсия». У данного пациента после операции приступы продолжались на фоне приема лакосамида и вальпроата, планировались

повторное прехирургическое обследование и повторная операция, но при добавлении ламотриджина приступы прекратились, операция не была проведена, и в дальнейшем на фоне длительной ремиссии удалось перейти на монотерапию ламотриджином, отменив вначале вальпроат, а затем и лакосамид.

Приводим историю болезни данного пациента.

Клинический случай 2

Пациент В.Р., 24.09.2005 г.р., 14 лет, находится под наблюдением в ИДНЭ им. Свт. Луки с марта 2015 г., с 9 лет, с диагнозом: состояние после удаления опухоли левой затылочно-височной области, структурная фокальная височная эпилепсия слева. Приступы: сложные зрительные галлюцинации, фокальные с остановкой активности, с автоматизмами.

Дебют заболевания в 5 лет с появления эпизодов сложных зрительных галлюцинаций. По данным МРТ диагностирована опухоль в левой височно-затылочной области. 24 августа 2010 г. выполнена хирургическая резекция в НИИ им. Н.Н. Бурденко (при гистологическом исследовании образования в Эрлангене идентифицирована ДНЭТ). Ремиссия сразу после операции, без лечения, в течение 3 лет. Возобновление приступов в октябре 2013 г. Проводимая медикаментозная терапия (трилептал, депакин, топамакс, кеппра, вимпат, в монотерапии и в комбинациях) — без существенного эффекта.

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

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

По данным ВЭМ в бодрствовании отмечается продолжительное низкоамплитудное неритмичное замедление по левым височным отведениям, во сне — частые пробеги сгруппированных острых волн, латерализованных по левой гемисфере, с максимумом в височных отведениях.

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

С учетом резистентности приступов к терапии было рекомендовано обследование по прехирургической

программе (включающее ВР-МРТ, инвазивные электроды и трактографию) с последующим хирургическим лечением (удаление эпилептогенной зоны), однако, учитывая локализацию, было обращено внимание на риск развития после операции нарушения полей зрения.

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

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

При попытке повышения дозы ламотриджина до 200 мг/сут появились побочные эффекты: жалобы на головные боли, головокружение, двоение в глазах. Состояние улучшилось при снижении дозы до 125 мг/сут, и пациент продолжал терапию в этой дозе. В связи со стойкой ремиссией хирургическое лечение не было проведено. Вальпроат был постепенно отменен без ухудшения состояния. Доза ламотриджина повышена до 200 мг/сут без усиления побочных эффектов. С мая 2018 г. началась постепенная отмена лакосамида, препарат был полностью отменен с 15 декабря 2018 г.

В настоящее время (последняя консультация проведена 25 июня 2020 г.) пациент находится в ремиссии длительностью около 5 лет, получает Сейзар в монотерапии в дозе 200 мг/сут (100 мг 2 раза в день); концентрация ламотриджина — 4 мкг/мл (норма — 4–10 мкг/мл).

По данным ВЭМ (май 2020 г.): бодрствование — норма. Во сне в структуре невыраженного периодического регионального замедления по левым задневисочно-затылочным отведениям регистрируются редкие пик-волновые комплексы, преимущественно локализованные в левых затылочных отведениях. Таким образом, отмечено появление редкой эпилептиформной активности на ЭЭГ, сохраняется клиническая ремиссия. Рекомендовано продолжение терапии Сейзаром в прежней дозе. Терапию переносит хорошо, побочные эффекты отсутствуют.

Наблюдаемый нами пациент Н.Е. со структурной фокальной эпилепсией достиг ремиссии после хирургического лечения на фоне приема Сейзара и клобазама (в дальнейшем клобазам был отменен, пациент получает ламотриджин в монотерапии; ремиссия сохраняется, побочные эффекты отсутствуют).

Приводим историю болезни данного пациента с высокой эффективностью Сейзара при структурной фокальной эпилепсии после оперативного лечения.

Клинический случай 3

Пациент Н.Е., 30.07.1993 г.р., 26 лет, находится под наблюдением в ИДНЭ им. Свт. Луки с февраля

2002 г., с 8 лет, с диагнозом «структурная лобная эпилепсия (G40.2)». Ремиссия с декабря 2008 г. В ноябре 2002 г. при проведении МРТ была диагностирована гамартома мамиллярных тел гипоталамуса. Оперативное вмешательство (деафферентация гамартотомы) проведено в ноябре 2008 г. в НИИ им. Н.Н. Бурденко. После операции развился транзиторный правосторонний гемипарез, больше в ноге, который в дальнейшем постепенно уменьшился, и в настоящее время сохраняется сухожильная анизорефлексия, явления пареза отсутствуют. Приступы прекратились после операции.

До проведения операции пациент получал ламотриджин 350 мг/сут и клобазам 20 мг/сут. В дальнейшем при сохранении стойкой клинической ремиссии клобазам был постепенно отменен с сентября 2009 г. Получал Сейзар в монотерапии в дозе 350 мг/сут. В дальнейшем доза была постепенно снижена до 200 мг/сут. По данным ВЭМ сохранялись короткие диффузные разряды бифронтальной локализации больше справа во сне. При консультации в декабре 2019 г. пациент получал Сейзар в дозе 200 мг/сут; концентрация ламотриджина — 6,1 мкг/мл (норма — 4–10 мкг/мл). Ночной ВЭМ: вариант нормы. Эпилептиформная активность отсутствует.

В связи с длительной ремиссией было принято решение о постепенном снижении дозы Сейзара. При снижении дозы до 175 мг/сут отмечено ухудшение ЭЭГ в апреле 2020 г.: основная активность фона сохранна. Бодрствование перед сном: норма. Во сне и непосредственно сразу после пробуждения регистрируется низким индексом низкоамплитудная пик-волновая активность с локализацией по правым и левым лобно-центральному отведениям независимо.

Совместно решено продолжить терапию Сейзаром в дозе 175 мг/сут без дальнейшего снижения с последующим контролем ЭЭГ в сентябре 2020 г. и решением вопроса о возможности дальнейшего снижения дозы ламотриджина. Терапию переносит хорошо, побочные эффекты отсутствуют.

Также Сейзар был назначен 1 пациентке 15 лет с фокальной эпилепсией неустановленной этиологии (предположительно генетической) в качестве инициальной терапии при возникновении приступа после многолетней ремиссии. В настоящее время период наблюдения составляет 4 мес, приступы отсутствуют.

Таким образом, в группе структурных фокальных эпилепсий и фокальных эпилепсий неустановленной этиологии эффективность Сейзара была высокой (положительный эффект в виде снижения частоты приступов или клинической ремиссии был достигнут у 4 (80 %) пациентов из 5).

Зарубежные исследования также демонстрируют эффективность ламотриджина при фокальных эпилепсиях, в том числе у детей. В наиболее крупном сравнительном исследовании SANAD были продемонстрированы преимущества ламотриджина над

карбамазепином по переносимости и не меньшая эффективность в лечении фокальных приступов [26]. М. Brodie и соавт. (1996) сравнивали эффективность и переносимость ламотриджина и карбамазепина при различных видах эпилептических приступов. Эффективность обоих препаратов в лечении фокальных приступов с вторичной генерализацией или без нее достоверно не различалась, однако ламотриджин имел преимущества по переносимости [24]. В исследовании E. Schlumberger и соавт. (1992) положительный эффект при применении ламотриджина (редукция приступов на 50 % и более) был достигнут у 1/3 детей с фокальной эпилепсией [50].

Ламотриджин эффективен у детей и подростков как при политерапии, так и в монотерапии. В исследовании T. Waggon (2000) монотерапия ламотриджином проведена 83 пациентам (43 пациента с фокальными, 32 — с генерализованными и 8 пациентов — с неклассифицируемыми формами эпилепсии) [19]. Ремиссия была достигнута в 45 % случаев (из них 44 % — фокальные формы эпилепсии и 36 % — генерализованные) [19].

Тем не менее в зарубежной литературе описаны отдельные случаи аггравации у пациентов с ИФЭ при назначении ламотриджина (P. Gelisse и соавт., 2012; C. Serminaga и соавт., 2004) [14, 25]. В нашем исследовании подобных случаев аггравации при ИФЭ не отмечено. Недавно проведенный систематический анализ Кокрановской базы данных (M. Raphebiano и соавт., 2020) показал эффективность добавочной терапии ламотриджином даже у пациентов с резистентными к терапии фокальными приступами [49].

По данным A. Warshavsky и соавт. (2016), у взрослых пациентов с фокальными приступами с вторичной генерализацией или без нее наибольшая эффективность лечения достигается при применении суточных доз ламотриджина не менее 250 мг/сут (особенно при условии длительного течения эпилепсии, более 5 лет, до назначения ламотриджина) [56]. По нашим данным, эффективность лечения Сейзаром при фокальных формах эпилепсии была достигнута при применении доз 200 мг/сут и менее, в том числе и при однократном приеме препарата на ночь.

Эпилептические энцефалопатии. Сейзар получали 6 пациентов с генетическими или предположительно генетическими эпилептическими энцефалопатиями. Данная группа включала 2 пациентов с синдромом псевдо-Леннокса, 3 пациентов с СЛГ (из них 1 пациент с мутацией в гене *TBC1D24* — эпилептическая энцефалопатия младенческого возраста, тип 16, OMIM: 615338) и 1 пациента с синдромом Ландау–Клеффнера. Все пациенты получали Сейзар в политерапии. Полная ремиссия приступов достигнута у 1 (17 %) пациента с синдромом псевдо-Леннокса, снижение частоты приступов на 50 % и более — у 3 (50 %) (1 пациент с синдромом

псевдо-Леннокса и 1 пациент с СЛГ, обусловленным мутацией в гене *TBC1D24*), отсутствие существенного эффекта отмечено у 2 (33 %) пациентов (1 пациент с синдромом Ландау–Клеффнера и 1 пациент с СЛГ). В этой группе в половине случаев у пациентов наблюдалось выраженное уменьшение индекса эпилептиформной активности на ЭЭГ.

Таким образом, в этой группе пациентов с эпилептическими энцефалопатиями эффективность Сейзара была ниже, чем в других группах пациентов (положительный эффект достигнут у 4 (66 %) пациентов из 6), однако следует отметить, что данная группа включала пациентов с тяжелыми формами эпилепсии, резистентными к терапии.

Приводим историю болезни наблюдаемого нами пациента.

Клинический случай 4

Пациент И.Г., 12.02.1998 г.р., 22 лет, наблюдается в ИДНЭ им. Свт. Луки с возраста 8 лет с диагнозом СЛГ (предположительно генетической этиологии) с серийными тоническими аксиальными, миоклоническими приступами, атипичными абсансами и билатеральными тонико-клоническими приступами.

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

Анамнез болезни: дебют приступов в 3 года 4 мес — билатеральный судорожный приступ в бодрствовании, во время игры, длительностью 3 мин. Далее продолжение и учащение билатеральных судорожных приступов, появление эпилептических спазмов (в виде «кивок»), эпизодов в виде «подгибания ног» (с падением на колени или на одно колено), приступов с падением назад («запрокидывает» голову назад — падает назад). В целом, со слов матери, у ребенка отмечалось около 20 различных типов приступов. Врачом по месту жительства назначен фенобарбитал, затем фенобарбитал был заменен на вальпроат (депакин хроно), эффекта не отмечалось. Далее на фоне течения заболевания пациент получал многочисленные АЭП как в монотерапии, так и в различных комбинациях, включая, кроме вальпроата и фенобарбитала, также топирамат, леветирацетам, карбамазепин, клоназепам, этосуксимид, окскарбазепин, перампанел, руфинамид, сультиам, фенитоин. Однако выраженного эффекта от противоэпилептической терапии получено не было.

В дальнейшем в картине болезни выявлялось сочетание нескольких видов эпилептических приступов. Приступы по характеру серийные тонические аксиальные, миоклонические, атипичные абсансы и билатеральные

судорожные. Приступы ежедневные, возникают многократно в сутки, резистентны к терапии.

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

Проведены МРТ (2001 г., Казань) и ВР-МРТ (2014 г., Фохтеройд, Германия) — патологии не выявлено. Генетическое исследование с использованием панели генов «Неврологическая» (2015 г., «Геномед», Москва): без нарушений. Однако проведенное в Германии исследование (эпилептологическая панель генов) выявило гетерозиготную мутацию в гене *TBC1D24* (с.641G>A; pArg214 His). Мутации в данном гене ассоциированы по базе OMIM с эпилептической энцефалопатией младенческого возраста, тип 16 (OMIM: 615338), и активны как в гомозиготном, так и в гетерозиготном состоянии. Обследование родителей по Сэнгеру не проводилось, хотя и было рекомендовано. По данным литературы, эта мутация является причиной эпилептической энцефалопатии младенческого возраста в гомозиготном состоянии, но в литературе представлены лишь единичные случаи, и в настоящее время мы не можем исключить, что симптомокомплекс СЛГ у нашего пациента связан с мутацией в гене *TBC1D24*. Клинический генетик, консультировавший пациента в Германии, считает эту мутацию с высокой вероятностью ответственной за развитие данного заболевания. Рекомендовано исследование данной мутации по Сэнгеру у обоих родителей с дальнейшей консультацией генетика.

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

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

В настоящее время пациент получает ламотриджин (Сейзар) 200 мг 2 раза в день, перампанел (файкомпа) 6 мг на ночь, сультиам 150 мг 2 раза в день.

Течение эпилепсии резистентное, приступы продолжают. Пациент принимал множество доступных в настоящее время АЭП. Принимает Сейзар более 5 лет (с мая 2015 г.). По сравнению с другими АЭП, именно Сейзар обеспечивает у данного пациента стабилизацию состояния и является базовым, другие АЭП добавляются в терапию в дополнение к нему. Сейзар хорошо переносится, родители отмечают улучшение настроения пациента и уменьшение поведенческих нарушений на фоне терапии Сейзаром. В настоящее время рекомендуется увеличение

дозы Сейзара по 25 мг в неделю до 250 мг 2 раза в день с дальнейшей оценкой эффекта.

Ламотриджин официально зарегистрирован для применения в политерапии тяжелой эпилептической энцефалопатии детского возраста – СЛГ. По данным G.D. Montouris и соавт. (2014) [43], в настоящее время в мире официально зарегистрировано 5 АЭП для лечения СЛГ: фелбамат*, ламотриджин, топирамат, руфинамид и клобазам*, и еще несколько АЭП (прежде всего вальпроат) применяются off-label с определенными показаниями и ограничениями. Эти данные в большинстве своем основаны на обзоре Кокрановской базы данных, опубликованном в 2013 г. В Кокрановский обзор АЭП, применяющихся в лечении СЛГ (2013), включено 8 исследований 7 препаратов, применявшихся в дополнительной терапии. Проведение метаанализа этих исследований невозможно в связи с различиями дизайна, критериев включения/исключения и критериев оценки эффективности. Было сделано заключение о том, что ни один из изучаемых препаратов нельзя считать преобладающим по эффективности над другими: руфинамид, ламотриджин, топирамат и фелбамат могут применяться в дополнительной терапии СЛГ, а клобазам может применяться в лечении приступов падений. Эффективность и хорошая переносимость ламотриджина были доказаны в плацебоконтролируемом рандомизированном контролируемом исследовании фазы III при СЛГ (Motte и соавт., 1997) [44], включавшем 169 пациентов с СЛГ. Также было проведено двойное слепое плацебоконтролируемое перекрестное исследование ламотриджина у 30 детей и подростков с резистентной генерализованной эпилепсией, включая 20 пациентов с СЛГ. Отмечены хорошая переносимость препарата и статистически значимое снижение частоты приступов при приеме ламотриджина по сравнению с плацебо (A.S. Eriksson и соавт., 1998) [31]. В соответствии с рекомендациями Национального института здоровья и качества клинической помощи Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) [30] стартовая монотерапия у детей с СЛГ начинается с вальпроата; в дополнительной терапии у детей, подростков и взрослых применяются ламотриджин, руфинамид и топирамат. В соответствии с рекомендациями эксперта (С.Р. Panayiotopoulos, 2007, 2010) в лечении СЛГ и других эпилептических энцефалопатий (выбор АЭП в большей степени зависит от преобладающего типа эпилептических приступов) к препаратам первого выбора относят вальпроат, ламотриджин, леветирацетам, руфинамид, топирамат. К препаратам второго выбора автор относит клобазам, клоназепам, этосуксимид, фенитоин, фелбамат [47, 48].

При СЛГ ламотриджин рекомендовано вводить на начальных этапах лечения, сразу при получении данных о неэффективности монотерапии вальпроатом, 2-м препаратом в комбинации с вальпроатом. Поскольку вальпроат ингибирует глюкуронизацию ламотриджина, что приводит к снижению метаболизма и повышению периода полувыведения почти в 2 раза, в комбинации с вальпроатом требуется применение менее высоких доз ламотриджина, а в случае отмены вальпроата может быть необходимо повышение дозы ламотриджина (J.H. Cross и соавт., 2017) [28]. По рекомендациям экспертов (J.H. Cross и соавт., 2017) [28] у пациентов с недавно диагностированным СЛГ препаратом первого выбора в монотерапии является вальпроат. Если вальпроат не вызывает значительного улучшения (что бывает в большинстве случаев), рекомендованы переход на политерапию и добавление ламотриджина (с коррекцией дозы с учетом лекарственных взаимодействий). Если комбинация вальпроата и ламотриджина не обеспечивает адекватный контроль приступов, рекомендовано добавление руфинамида (при этом нужно попытаться отменить вальпроат или ламотриджин). Если отмена вальпроата окажется возможной (не вызовет ухудшения), дозу ламотриджина можно увеличить.

Во многих случаях при начале заболевания с генерализованных приступов и дальнейшей эволюции в СЛГ пациенты уже получают вальпроат к моменту установления диагноза СЛГ. В этих случаях эксперты предлагают следовать тому же алгоритму, который предложен в отношении впервые выявленного СЛГ: добавление к вальпроату ламотриджина, далее – при неэффективности – введение руфинамида и далее действовать в соответствии с предложенным алгоритмом [9, 28].

Переносимость терапии. В нашем исследовании отмечена также хорошая переносимость терапии Сейзаром. Отмена Сейзара из-за побочных эффектов (кожная сыпь) потребовалась лишь в 1 (4,5 %) случае из 22. В целом, побочные эффекты при приеме Сейзара отмечены у 5 пациентов, что составило 22,7 %. Среди побочных эффектов отмечались транзиторные нарушения со стороны ЦНС: головные боли, головокружение, двоение – 1 (4,5 %) пациент; транзиторное головокружение – 1 (4,5 %) пациент; транзиторная диплопия (при приеме ламотриджина в сочетании с карбамазепином) – 1 (4,5 %) пациент. У 1 пациента со структурной фокальной эпилепсией в возрасте 13 лет при попытке повышения дозы ламотриджина до 200 мг/сут появились побочные эффекты: жалобы на головные боли, головокружение, двоение в глазах. Состояние улучшилось при снижении дозы до 125 мг/сут,

*АЭП не зарегистрирован в РФ.

и пациент продолжал терапию в этой дозе с длительным сохранением достигнутой ремиссии. Однако в данном случае пациент получал Сейзар в политерапии в комбинации с вальпроатом и лакосамидом, поэтому могло иметь место взаимное влияние препаратов. В дальнейшем после постепенной отмены вальпроата доза ламотриджина была вновь повышена до 200 мг/сут, при снижении дозы лакосамида и в дальнейшем — после постепенной отмены лакосамида — данные побочные эффекты не отмечались. Переносимость расценивалась как хорошая.

Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, потеря аппетита) отмечены в 1 (4,5 %) случае. Транзиторное снижение аппетита, тошнота появились в период титрации ламотриджина в сочетании с вальпроатом и в дальнейшем отсутствовали. Во всех этих случаях побочные эффекты были временными и не требовали отмены препарата. В 1 (4,5 %) случае через 3 нед лечения у ребенка 8 лет возникла кожная сыпь и препарат был отменен.

Известно, что ламотриджин (Сейзар) отличается хорошей переносимостью. Сейзар — один из наиболее «мягких» в отношении побочных эффектов АЭП. За многие годы применения накоплены многочисленные данные о благоприятных параметрах безопасности и переносимости ламотриджина, включая благоприятное влияние на когнитивные функции, поведение и настроение, в том числе у детей, и благоприятный профиль переносимости у женщин детородного возраста. Основной проблемой являются аллергические реакции; из них наиболее часто встречается кожная сыпь, которая может возникнуть в первые 3 мес (чаще в течение 1-го месяца) приема препарата [8]. Риск появления кожной сыпи достоверно повышается при комбинированной терапии, особенно с вальпроатом. Риск развития аллергической кожной сыпи существенно снижается при медленной титрации дозы препарата, в течение 6–8 нед. Также с увеличением возраста ребенка вероятность появления кожной сыпи снижается [8].

Преимущества ламотриджина по переносимости отмечены в ряде сравнительных исследований. В исследовании S.I. Johannessen, E. Ben-Menachem (2006) при сравнении новых АЭП (ламотриджин, габапентин, леветирацетам и топирамат) ламотриджин продемонстрировал хороший уровень переносимости. По данным наиболее масштабного и фундаментального исследования SANAD, ламотриджин продемонстрировал лучший профиль переносимости, при этом не уступая карбамазепину по клиническим критериям оценки эффективности [36].

Многие авторы также подчеркивают хорошую переносимость ламотриджина у пациентов детского возраста (А.С. Петрухин и соавт., 2004; O. Dulac, 1994; E. Ben-Menachem, 2003; A. Arzimanoglou, 2002) [12,

18, 20, 23, 29]. По данным R. Moavero и соавт. (2017), из новых АЭП ламотриджин относится к АЭП с наилучшей переносимостью у детей и наиболее благоприятным влиянием на когнитивные функции детей [42].

Влияние на когнитивные функции, поведение и настроение. При введении Сейзара положительное влияние на поведение и настроение, субъективное улучшение самочувствия было отмечено пациентами или родителями детей в 9 (40,9 %) случаях из 22. Ни в одном случае не было отмечено ухудшения данных параметров.

Приводим историю болезни пациентки, у которой выбор Сейзара был обусловлен, прежде всего, хорошей переносимостью препарата и отсутствием негативного влияния на когнитивные функции.

Клинический случай 5

Пациентка Ф.М., 14.06.2005 г.р., 15 лет, находится под наблюдением в ИДНЭ им. Свт. Луки с 2010 г., с 5 лет. Диагноз: фокальная эпилепсия неустановленной этиологии; этиология: наиболее вероятно — генетическая, нельзя исключить структурную этиологию. Когнитивные нарушения.

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

Дебют приступов в 7,5 мес (инфантильные спазмы). Приступы прекратились к 1-му году жизни на фоне приема вальпроата (депакин). Отмена противосудорожной терапии (депакин) с февраля 2013 г.

Родители отмечают, что до дебюта приступов развитие соответствовало норме. Задержка развития после начала приступов.

Рецидив билатерального судорожного приступа: 22 марта 2020 г. после длительного отсутствия приступов без лечения в бодрствовании возник билатеральный судорожный (тонический) приступ, начавшийся с ороалиментарных автоматизмов и билатеральных жестких автоматизмов в руках в состоянии спутанного сознания (в это время обращалась к матери и говорила «посмотри на меня»), с последующей постприступной нечеткостью речи.

До возникновения данного приступа родители отмечали редкие короткие эпизоды в виде ороалиментарных автоматизмов (эпизоды причмокивания, в это время говорила «посмотри на меня»).

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

Ночной ВЭМ: в начале заболевания на ЭЭГ регистрировалась гипсаритмия. В дальнейшем на ЭЭГ сохранялась эпилептиформная активность (доброкачественные эпилептиформные паттерны детства) с ведущим очагом в правых затылочных отведениях, с периодическим

распространением на правое полушарие, а также на обе гемисферы. Во сне индекс эпилептиформной активности значительно нарастал.

По данным последнего ВЭМ (26.03.2020 г.) основная активность фона сохранна. Периодическое региональное замедление по правым лобно-височным отведениям. В бодрствовании эпилептиформная активность отсутствует. Во сне низким индексом регистрируется низкоамплитудная пик-волновая активность по правым затылочным отведениям с распространением на правые центральные и вертексные отделы. В единичных случаях – спайки в левых затылочных отведениях независимо. В целом, положительная динамика по сравнению с ВЭМ в 2017 г.

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

В связи с рецидивом после длительной ремиссии, фокальной формой эпилепсии неизвестной этиологии, наличием когнитивных нарушений пациентке было рекомендовано генетическое исследование – полное секвенирование экзона; в случае отрицательного результата – решить вопрос о проведении расширенного хромосомного микроматричного анализа.

В связи с рецидивом возникла необходимость в возобновлении противоэпилептической терапии. С родителями пациентки была проведена беседа о выборе АЭП. С учетом подросткового возраста девочки, фокальной формы эпилепсии в качестве препарата выбора был рекомендован Сейзар (ламотриджин) в монотерапии. При выборе препарата учитывалось также наличие у пациентки нейроэндокринных нарушений и нарушений менструального цикла (до начала лечения АЭП), а также наличие когнитивных и поведенческих нарушений.

Сейзар назначен в дозе 200 мг (1 таблетка) на ночь постоянно длительно. Для минимизации риска развития аллергии была рекомендована медленная титрация Сейзара, начиная с 12,5 мг/сут, с титрацией дозы раз в неделю. С начала введения Сейзара в апреле 2020 г. по настоящее время приступы отсутствуют.

Следует учитывать, что ламотриджин относится к АЭП с благоприятным влиянием на когнитивные функции у детей, а также является единственным из АЭП с доказанно благоприятным влиянием на поведение у детей (А. Aldenkamp и соавт., 2016) [17]. Хотя пациентка Ф.М., находящаяся в подростковом возрасте, страдает когнитивными нарушениями и в связи с этим вопрос ее будущего деторождения не выходит на первый план (в отличие от пациенток данной возрастной группы с нормальным интеллектом, способных жить самостоятельно и планирующих создание семьи), выбор препарата, не усугубляющего имеющиеся у девочки нейроэндокринные нарушения и обладающего благоприятным влиянием на когнитивные

функции и поведение, способствует повышению качества жизни семьи.

Многие авторы отмечают благоприятное влияние ламотриджина на когнитивные функции, настроение и поведение, в том числе у детей [8, 14, 17, 37, 45]. Низкий риск развития депрессии и суицида (<1 %) при приеме ламотриджина [45, 51], по данным В.В. Калинина, обусловлен серотонинергическими свойствами препарата, в связи с чем он может оказывать действие, сходное с эффектами антидепрессантов (таких как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина). Играет роль и преобладающий механизм действия препарата. АЭП с преимущественным влиянием на натриевые каналы (включая ламотриджин), по-видимому, оказывают минимальное воздействие на когнитивные функции (Sankar, Holmes, 2004) в отличие от АЭП с преобладающим ГАМКергическим действием. Хорошая переносимость и благоприятное влияние на настроение, когнитивные функции и качество жизни делают ламотриджин особенно перспективным для применения у детей, подростков и молодых взрослых [27]. По мнению S.I. Johannessen, E. Ven-Menachem (2006), больным эпилепсией с аффективными расстройствами целесообразно назначать ламотриджин, вальпроат или карбамазепин, так как эти АЭП могут применяться как стабилизаторы настроения [36].

По данным обзора R. Moavero и соавт. (2017), из 10 новых АЭП ламотриджин и руфинамид были расценены как препараты с наилучшим влиянием на когнитивные функции детей [42].

Ламотриджин, наряду с карбамазепином, может оказывать положительное влияние на внимание и поведение, а также уменьшает выраженность симптомов синдрома дефицита внимания и гиперактивности у больных эпилепсией [51].

По данным отчета рабочей группы ILAE (ILAE Task Force Report 2016), ламотриджин относится к АЭП с благоприятным влиянием на когнитивные функции у детей, а также является единственным из АЭП с доказанно благоприятным влиянием на поведение у детей с эпилепсией (А. Aldenkamp и соавт., 2016) [17].

Приводим обобщающие данные отчета рабочей группы ILAE (ILAE Task Force Report 2016) «Влияние АЭП на когнитивные функции и поведение у детей», базирующиеся на результатах обзора литературы (А. Aldenkamp и соавт., 2016) [17]:

- негативные когнитивные эффекты у детей с эпилепсией: фенобарбитал, фенитоин, топирамат, зонисамид;
- негативные эффекты на поведение детей: фенобарбитал, вальпроат, габапентин, топирамат, левитирацетам и зонисамид;
- данные в отношении влияния АЭП на когнитивные функции и поведение противоречивы,

не доказаны: этосуксимид, клобазам*, вигабатрин*, фелбамат*, прегабалин, стирипентол*, руфинамид, лакосамид и ретигабин*;

- нейтральный эффект в отношении когнитивных функций: вальпроат, карбамазепин, габапентин и окскарбазепин;
- нейтральный эффект на поведение: карбамазепин;
- положительные когнитивные эффекты: **ламотриджин** и леветирацетам;
- положительный эффект на поведение: **ламотриджин**.

Переносимость и безопасность Сейзара у женщин детородного возраста. В нашем исследовании участвовало 7 женщин детородного возраста, из них 5 получали Сейзар в монотерапии. При применении Сейзара не отмечено влияния на эндокринную систему, не выявлено статистически значимого изменения массы тела и развития нейроэндокринных нарушений; препарат не оказывал негативного влияния на формирование репродуктивной функции в подростковом периоде. Это является важным преимуществом Сейзара в лечении эпилепсии у женщин и девочек подросткового возраста. Важно, что ламотриджин относится к АЭП, не влияющим на массу тела и не приводящим к развитию косметических побочных эффектов, что позволяет избежать многих осложнений терапии и значительно повышает комплаентность лечения, особенно у девочек-подростков и молодых женщин (С. Р. Panayiotopoulos, 2007, 2010; E. Ben-Menachem, 2007) [20, 47, 48]. У 4 пациенток детородного возраста при назначении Сейзара нам удалось оптимизировать терапию при подготовке к беременности.

В ситуациях, когда приступы возобновляются после длительной ремиссии и женщина находится в детородном возрасте, препаратом выбора в связи с оптимальными параметрами переносимости и безопасности у женщин детородного возраста может быть ламотриджин (Сейзар).

Приводим историю болезни наблюдаемой нами пациентки.

Клинический случай 6

Пациентка А.С., 08.09.1995 г.р., 24 лет, находится под наблюдением в ИДНЭ им. Свт. Луки с октября 2011 г., с 16 лет. Диагноз: ИГЭ с миоклоническими приступами, эпилептическим миоклонусом век и билатеральными тонико-клоническими приступами.

Перинатальный анамнез не отягощен, раннее развитие по возрасту, наследственность не отягощена.

Первый приступ возник в ноябре 2009 г. (в возрасте 14 лет) в бодрствовании: заведение глаз вверх с последующей потерей сознания, тоническим напряжением, гиперсаливацией, цианозом; продолжительность приступа

до 40 с. Также эпизодически отмечались подергивания в правой руке утром после пробуждения, с выпадением предметов; провоцировались недосыпанием. Назначен вальпроат (депакин): судорожные приступы не отмечались в течение 7 мес; жалобы на побочные эффекты в виде выраженной сонливости и нарушения менструального цикла. В июле 2010 г. возник общий судорожный приступ, начавшийся с поворота головы влево, — проведена замена депакина на леветирацетам (кепра) в дозе 1500 мг/сут, сохранялись эпизодические подергивания рук утром. В июне 2011 г. после выпускного вечера (депривация сна) отмечено появление зрительных галлюцинаций «квадратиков перед глазами» с последующим тоническим напряжением конечностей и трансформацией в билатеральный судорожный приступ. Аналогичный приступ повторился через 1 мес.

При первой консультации в ИДНЭ им. Свт. Луки в октябре 2011 г. (16 лет) в неврологическом статусе: очаговые симптомы отсутствуют. ВЭМ: регистрируются короткие диффузные разряды низкой степени синхронизации, эпизодически с началом в левой височной области. Во время ВЭМ зарегистрирован эпилептический миоклонус век.

Проведена МРТ (рутинная, август 2011 г.) — структурных эпилептогенных нарушений не выявлено (включая МРА). Доза кепры была увеличена до 2000 мг/сут. На фоне приема кепры в данной дозе ремиссия судорожных приступов сохранялась в течение 2,5 года (с августа 2011 г. по январь 2014 г.), однако сохранялся миоклонус век, усиливающийся при волнении; ЭЭГ — без существенной динамики. В возрасте 18 лет — рецидив судорожных приступов (январь 2014 г. и начало февраля 2014 г., в Египте). Прием кепры был продолжен в связи с ранее достигнутой длительной ремиссией. В декабре 2014 г. возник приступ с потерей сознания при засыпании, без ауры. Свидетели приступа отсутствовали, пациентка приступ не помнит. Проснулась с чувством усталости, отметила петехии на лице, прикус языка. При проведении ночного ВЭМ регистрировались короткие диффузные низкосинхронизированные разряды в бодрствовании и во сне длительностью до 2 с. Для исключения структурной формы эпилепсии была проведена ВР-МРТ по эпилептологической программе (май 2015 г., Санкт-Петербург, ЛДЦ-МИБС) — структурных эпилептогенных нарушений не выявлено. В связи с недостаточной эффективностью рекомендована отмена кепры и введение вальпроата (конвулекс ретард) в дозе 1000 мг/сут. После введения вальпроата видимых приступов (включая зрительные ауры) не было, однако по данным ВЭМ положительная динамика отсутствовала (сохранение коротких, до 2 с, диффузных низкосинхронизированных полипик-волновых разрядов с нарастанием

*АЭП не зарегистрирован в РФ.

во сне), отмечались выраженные побочные эффекты в виде повышения массы тела, выпадения волос, нарушения менструального цикла (опсоменорея), тромбоцитопении (появление частых экхимозов). Пациентка закончила вуз по специальности «преподаватель иностранного языка».

В июле 2019 г. в связи с клинической ремиссией в течение более 4,5 года было принято совместное с пациенткой решение о постепенном снижении дозы вальпроата.

Отмена препарата проводилась постепенно в течение года под контролем ВЭМ (на ЭЭГ стабильно сохранялись изменения в виде диффузных низкосинхронизированных полипик-волновых разрядов). Через месяц после полной отмены депакина, в марте 2020 г., после приема алкоголя и при депривации сна возник рецидив судорожного приступа с потерей сознания. Свидетели приступа отсутствуют, однако о возникновении приступа косвенно свидетельствуют прикусывание языка и губы, петихии на лице, характерная патологическая сонливость и головная боль на следующий день. В течение нескольких недель до приступа при недосыпании утром периодически отмечалось подергивание рук.

При осмотре: очаговых симптомов нет. При медленном закрывании глаз — подергивания век (миоклонус век).

Ночной ВЭМ (10.03.2020): основная активность фона сохранна. В бодрствовании и во сне индексом ниже среднего регистрируется преимущественно диффузная низкосинхронизированная пик-, полипик-волновая активность в виде коротких разрядов до 2 с интериктально. В бодрствовании большинство диффузных разрядов возникают после закрывания глаз (феномен “eye closure”). Следует отметить, что большинство диффузных разрядов имеют неустойчивое региональное начало, чаще с левых и правых затылочных и височных отведений.

В связи с рецидивом возникла необходимость в возобновлении противоэпилептической терапии. С пациенткой проведена беседа о выборе АЭП. Ранее вальпроат был высокоэффективен в отношении приступов (при отсутствии положительной динамики на ЭЭГ), однако отмечалась плохая переносимость препарата (повышение массы тела, выпадение волос, нарушение менструального цикла (опсоменорея), тромбоцитопения). Наиболее важно, что пациентка находится в детородном возрасте, и назначение вальпроата не рекомендовано в связи с потенциально негативным влиянием данного препарата на репродуктивную функцию женщин и его потенциальным тератогенным эффектом.

В связи с оптимальными параметрами переносимости и безопасности у женщин детородного возраста был выбран ламотриджин (Сейзар) в дозе 200 мг на ночь. Сейзар назначен в дозе 200 мг (1 таблетка) на ночь постоянно длительно. Для минимизации риска развития аллергии была рекомендована медленная титрация дозы Сейзара, начиная с 12,5 мг/сут. В начале введения препарата, на фоне минимальной дозы ламотриджина,

возник еще 1 судорожный приступ с потерей сознания утром. Было рекомендовано увеличивать дозу быстрее. При повышении дозы Сейзара видимые приступы отсутствуют в течение 4 мес. По данным последнего ВЭМ (30 июня 2020 г.) отмечается положительная динамика в виде значительного уменьшения индекса эпилептиформной активности. Пациентка хорошо переносит терапию, побочные эффекты отсутствуют. Рекомендовано продолжение монотерапии препаратом Сейзар в дозе 200 мг/сут однократно на ночь.

Представленный клинический случай иллюстрирует трудности выбора АЭП у женщин детородного возраста, страдающих ИГЭ. При данных формах в большинстве случаев высокоэффективен вальпроат, и ремиссия приступов с высокой вероятностью будет достигнута на фоне терапии этим препаратом. Однако при попытке отмены терапии, даже после длительной ремиссии, нередко возникает рецидив с последующим возобновлением терапии АЭП. Например, при ЮМЭ, несмотря на высокий показатель ремиссии при адекватном выборе инициальной терапии (75–85 %) (К.Ю. Мухин, 2000; Wolf, 1992; Grunewald, 2010), нарушения режима сна, пропуск в приеме АЭП или отказ от терапии приводят к рецидиву приступов у подавляющего большинства больных даже при условии многолетней ремиссии. Тенденция к возникновению приступов при ЮМЭ с их преобладанием в утренние часы сохраняется на протяжении всей жизни, и отмена АЭП становится возможной не более чем у 1/3–1/4 пациентов [10, 57].

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

В настоящее время наиболее безопасными препаратами у женщин, в том числе при беременности (в связи с наименьшим тератогенным риском), считаются ламотриджин и леветирацетам, также появляются данные об относительной безопасности окскарбазепина. Данные регистров беременности показывают, что наименьший риск тератогенного воздействия связан с приемом ламотриджина и леветирацетама, сопоставим при их приеме и находится в пределах 2,0–2,4 % (для сравнения: частота пороков развития без лечения составила 1,1 %) [52]. Эти закономерности прослеживаются при анализе большинства регистров беременности. Например, в исследовании D.G. Vössler (2019), сравнивающим тератогенный эффект 8 АЭП по данным регистра EURAP, охватывающего 42 страны, частота пороков развития для ламотриджина и леветирацетама остается наименьшей и составляет 74 (2,9 %) случая из 2514 случаев беременности для ламотриджина, 10 (3,0 %) случаев из 333 для окскарбазепина и 17 (2,8 %) случаев из 599 для леветирацетама [54]. Хотелось бы обратить внимание на то, что число случаев беременности на фоне приеме ламотриджина значительно превышает число наблюдений для других новых АЭП. Таким образом, безопасность ламотриджина при беременности значительно лучше изучена, чем эффект других новых АЭП. И с учетом этого фактора очень важно, что ламотриджин расценен как безопасный препарат.

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

Несмотря на доказанный достаточно высокий тератогенный риск в случае приема матерью вальпроата во время беременности, с другой стороны, отказ от вальпроата может привести к ухудшению течения эпилепсии. Особенно опасны для плода общие судорожные приступы, которые ассоциируются с гипоксией и лактатацидозом, что может привести к асфиксии плода (Niilesmaa, 2013; T. Tomson и соавт., 2019) [35, 53].

Врач должен информировать женщину обо всех возможных рисках, связанных с приемом вальпроата и отказом от его применения. Ответственность в принятии решения о приеме вальпроата должна быть разделена между пациенткой и лечащим врачом [40].

По данным регистра EURAP, применение низких доз вальпроата при политерапии было ассоциировано с менее высокой частотой пороков развития, чем при приеме вальпроата в высоких дозах в монотерапии [53].

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

Приводим собственное клиническое наблюдение.

Клинический случай 7

Пациентка Н.М., 14.03.1982 г.р., 38 лет, находится под наблюдением в ИДНЭ им. Свт. Луки с 2004 г., с 22 лет, с диагнозом ЮМЭ. На фоне приема вальпроата (депакин хроно) в дозе 1500 мг/сут была достигнута длительная клиническая ремиссия. При попытке очень медленного снижения дозы депакина до 250 мг на ночь спустя 5 лет ремиссии возник рецидив (ГСП), что привело к возобновлению приема депакина в дозе 1000 мг/сут. В 2014 г. на фоне 5-летней ремиссии в связи с выраженными побочными эффектами (повышение массы тела, нарушение менструального цикла, выпадение волос, отеки ног) по настоянию пациентки был рекомендован постепенный переход на ламотриджин в дозе 200 мг/сут. На фоне монотерапии ламотриджином возник рецидив ГСП в декабре 2015 г. (через 6 мес после замены препарата), с тех пор приступы ГСП продолжались с частотой до 4 раз в год, однако общее состояние пациентки улучшилось. В связи с недостаточной эффективностью монотерапии ламотриджином в июне 2017 г. к терапии был добавлен 2-м препаратом депакин в минимальной дозе 750 мг/сут (однократно на ночь). После повторного введения депакина переносимость терапии вновь ухудшилась, возобновились нейроэндокринные побочные эффекты в виде повышения массы тела, нарушения менструального цикла, выпадения волос и отеков ног, однако в течение 2 лет состояние стабилизировалось, и в настоящее время пациентка расценивает переносимость терапии как хорошую и не отмечает побочных эффектов. Приступы отсутствуют с июля 2017 г. до настоящего времени. В настоящее время пациентка принимает ламотриджин (Сейзар) 100 мг утром в комбинации с вальпроатом (депакин хроно) 750 мг вечером.

Заключение

Проведенное исследование показало высокую эффективность и хорошую переносимость Сейзара в монотерапии и комбинированной терапии в отношении самого широкого спектра эпилептических приступов и форм эпилепсии.

Длительно сохраняющееся противоэпилептическое действие Сейзара (удержание на терапии) и наличие удобной для пациентов дозы 200 мг в таблетке позволяют принимать препарат 1 раз в сутки, что очень востребовано пациентами. В настоящее время 4 пациента (из них 1 пациентка 15 лет и 3 взрослых пациента) получают Сейзар однократно в сутки (в 3 случаях на ночь, в 1 — утром), с хорошим эффектом.

За многие годы применения подтвержден высокий уровень безопасности и переносимости ламотриджина, включая благоприятное влияние на когнитивные функции, поведение и настроение, в том числе у детей.

По нашему мнению, именно хорошая переносимость в сочетании с эффективностью и благоприятным влиянием Сейзара на настроение, когнитивные функции и качество жизни делает данный препарат особенно перспективным в применении у детей, подростков и взрослых.

Принимая во внимание безопасность Сейзара у женщин фертильного возраста (побочных эффектов со стороны нейроэндокринной системы не отмечалось), доказанную безопасность для матери и плода, назначение Сейзара в детском и раннем детском возрасте является обоснованным и необходимым. Такой подход рекомендован, в том числе, рабочей группой по эпилепсии и беременности ИЛАЕ и является лучшей практикой при подготовке девочек и девушек к беременности во взрослой жизни (особенно в тех случаях, когда у пациентки диагностирована форма эпилепсии, требующая многолетнего или пожизненного лечения).

У 4 пациенток детородного возраста с помощью введения Сейзара нам удалось оптимизировать терапию АЭП при подготовке к беременности.

В настоящее время наиболее безопасными препаратами для женщин детородного возраста в отношении влияния препаратов на нейроэндокринную систему женщин, фертильность и снижение тератогенеза считаются ламотриджин и левитирацетам. Число случаев беременности при приеме ламотриджина значительно превышает число наблюдений для других новых АЭП. Таким образом, безопасность Сейзара (ламотриджина) при беременности, как и другие аспекты безопасности и переносимости, значительно лучше изучена, чем эффекты других АЭП. Этот тезис находит подтверждение и в рекомендациях Российской противоэпилептической лиги, которая по совокупности факторов эффективности и безопасности Сейзара при лечении женского контингента больных эпилепсией рекомендует его в качестве препарата первого выбора [16].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Власов П.Н. Эпилепсия у женщин: клинические, электрофизиологические, гормональные и терапевтические аспекты. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2000. 39 с. [Vlasov P.N. Epilepsy in women: clinical, electrophysiological, hormonal, and therapeutic aspects. Summary of thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 2001. 39 p. (In Russ.)].
2. Железнова Е.В., Калинин В.В. Эпилепсия у женщин (нейропсихоэндокринный аспект). М.: Фантом Пресс, 2010. 224 с. [Zheleznova E.V., Kalinin V.V. Epilepsy in women (neuropsychohormonal aspect). Moscow: Fantom Press, 2010. 224 p. (In Russ.)].
3. Инструкция по применению лекарственного препарата Сейзар. [Seizar: medication package insert. (In Russ.)].
4. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: Руководство для врачей. М.: «Бином», 2020. 896 с. [Karlov V.A. Epilepsy in children and adult men and women: guideline for physicians. Moscow: Binom, 2020. 896 p. (In Russ.)].
5. Максимова Э.Л., Железнова Е.В., Соколова Л.В. Ламиктал в лечении эпилепсии у женщин. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2003;2(103):28–33. [Maksimova E.L., Zheleznova E.V., Sokolova L.V. Lamictal in the treatment of epilepsy in women. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2003;2(103):28–33. (In Russ.)].
6. Мухин К.Ю. Идиопатическая фокальная эпилепсия с псевдогенерализованными приступами – особая форма эпилепсии в детском возрасте. Русский журнал детской неврологии 2009;4(2):3–19. [Mukhin K.Yu. Idiopathic focal epilepsy with pseudogeneralized seizures: a special form of epilepsy in children. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2009;4(2):3–19. (In Russ.)].
7. Мухин К.Ю. Эпилепсия с миоклонически-астатическими приступами (синдром Дозе). В кн.: Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. М.: Арт-Бизнес-Центр, 2000. С. 150–157. [Mukhin K.Yu. Epilepsy with myoclonic-astatic seizures (Doose syndrome). In: Idiopathic forms of epilepsy: systematics, diagnostics, and therapy. Moscow: Art-Bizness-Tsenter, 2000. Pp. 150–157. (In Russ.)].
8. Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю., Бобылова М.Ю. и др. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Руководство для врачей. 5-е изд. М.: «Бином», 2020. 672 с. [Mukhin K.Yu., Glukhova L.Yu., Bobylova M.Yu. et al. Epileptic syndromes. Diagnostics and therapy. Guideline for physicians. 5th edn. Moscow: Binom, 2020. 672 p. (In Russ.)].
9. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Современные подходы в лечении синдрома Леннокса–Гастро (обзор литературы). Русский журнал детской неврологии 2018;13(2):34–57. [Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. Current approaches to the treatment of Lennox–Gastaut syndrome (literature review). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2018;13(2):34–57. (In Russ.)].
10. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Юношеская миоклоническая эпилепсия: акцент на применение топирамата (обзор литературы и собственные данные). Русский журнал детской неврологии 2017;12(2):8–20. [Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. Juvenile myoclonic epilepsy: focus on the use of topiramate (literature review and own data). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2017;12(2):8–20. (In Russ.)]. DOI: 17650/2073-8803-2017-12-2-8-20.
11. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Мионов М.Б. Эффективность и переносимость ламотриджина в лечении идиопатических фокальных и генерализованных форм эпилепсии в монотерапии и в политерапии у детей и подростков. Русский журнал детской неврологии 2013;8(1):3–12. DOI: 10.17650/2073-8803-2013-8-1-3-12. [Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Mironov M.B. Efficacy and tolerability of lamotrigine in monotherapy and polytherapy of idiopathic focal and generalized forms of epilepsy in children and adolescents. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2013;8(1):3–12. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2073-8803-2013-8-1-3-12.
12. Петрухин А.С., Бурд Г.С., Мухин К.Ю. и др. Ламиктал в лечении эпилепсии у детей. Социальная и клиническая

- психиатрия 1996;6(3):121–4.
[Petrukhin A.S., Burd G.S., Mukhin K.Yu. et al. Lamictal in the treatment of children with epilepsy. *Sotsialnaya i klinicheskaya psikhiiatriya = Social and Clinical Psychiatry* 1996;6(3):121–4. (In Russ.)].
13. Петрухин А.С., Мухин К.Ю., Калинина Л.В., Пылаева О.А. Ламиктал: поли- и монотерапия эпилепсии. Психиатрия и психофармакотерапия, приложение № 1. Эпилепсия: диагностика и лечение 2004;20–5. [Petrukhin A.S., Mukhin K.Yu., Kalinina L.V., Pylaeva O.A. Lamictal: poly- and monotherapy of epilepsy. *Psychiatry and psychopharmacotherapy, annex No. 1. Epilepsy: diagnosis and treatment* 2004;20–5. (In Russ.)].
 14. Пылаева О.А., Мухин К.Ю. Актуальные вопросы безопасности и переносимости антиэпилептической терапии: акцент на применение препаратов вальпроевой кислоты (обзор литературы). *Русский журнал детской неврологии* 2019;14(3):37–60. DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-3-37-58. [Pylaeva O.A., Mukhin K.Yu. Safety and tolerability of antiepileptic therapy: emphasis on the use of valproates (literature review). *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology* 2019;14(3):37–60. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-3-37-58.
 15. Пылаева О.А., Мухин К.Ю., Миронов М.Б. Эффективность, безопасность и переносимость ламотриджина в лечении эпилепсии. *Русский журнал детской неврологии* 2012;7(4):41–54. [Pylaeva O.A., Mukhin K.Yu., Mironov M.B. Efficacy, safety, and tolerability of lamotrigine in the treatment of epilepsy. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology* 2012;7(4):41–54. (In Russ.)].
 16. Резолюция заседания экспертов Российской Противозаболевающей Лиги по вопросам терапии женского контингента больных эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2019;11(2):195–9. [Resolution of the experts from the Russian League Against Epilepsy on the treatment of female patients with epilepsy. *Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions* 2019;11(2):195–9. (In Russ.)].
 17. Aldenkamp A., Besag F., Gobbi G. et al. Psychiatric and Behavioural Disorders in Children with Epilepsy (ILAE Task Force Report): Adverse cognitive and behavioural effects of antiepileptic drugs in children. *Epileptic Disord* 2016.
 18. Arzimanoglou A. Treatment options in pediatric epilepsy syndromes. *Epileptic disorders* 2002;3:217–25.
 19. Barron T.F., Hunt S.L., Hoban T.F., Price M.L. Lamotrigine monotherapy in children. *Pediatr Neurol* 2000;23(2):160–3.
 20. Ben-Menachem E. Weight issues for people with epilepsy – a review. *Epilepsia* 2007;48:42–5.
 21. Besag F.M. Behavioural effects of the newer antiepileptic drugs: an update. *Expert Opin Drug Saf* 2004;3(1):1–8.
 22. Besag F.M., Dulac O., Alving J., Mullens E.L. Seizure. Long-term safety and efficacy of lamotrigine (Lamictal) in paediatric patients with epilepsy. *Seizure* 1997;6(1):51–6. DOI: 10.1016/s1059-1311(97)80053-2.
 23. Bodenstern-Sachar H., Gandelman-Marton R., Ben-Zeev B. et al. Outcome of lamotrigine treatment in juvenile myoclonic epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2011;124(1):22–7.
 24. Brodie M.J., Richens A., Yuen A.W. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. UK Lamotrigine/Carbamazepine Monotherapy Trial Group. *Lancet* 1995;345(8948):476–9.
 25. Cerminara C., Montanaro M.L., Curatolo P., Seri S. Lamotrigine-induced seizure aggravation and negative myoclonus in idiopathic rolandic epilepsy. *Neurology* 2004;27;63(2):373–5.
 26. Chadwick D., Marson T. Choosing a first drug treatment for epilepsy after SANAD: randomized controlled trials, systematic reviews, guidelines and treating patients. *Epilepsia* 2007;48(7):1259–63.
 27. Cramer J.A., Hammer A.E., Kustra R.P. Improved mood states with lamotrigine in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004;5(5):702–7.
 28. Cross J.H., Auvin S., Falip M. et al. Expert Opinion on the Management of Lennox–Gastaut Syndrome: Treatment Algorithms and Practical Considerations. *Front Neurol* 2017;8:505.
 29. Dulac O. The use of Lamotrigine in children. *Rev. Contemp. Pharmacother* 1994;5:133–9.
 30. Epilepsies: diagnosis and management (2012 updated 2016). NICE guideline CG137. *Epileptic Disord* 2019;21(6):497–517. DOI: 10.1684/epd.2019.1105.
 31. Eriksson A.S., Nergardh A., Hoppu K. The efficacy of lamotrigine in children and adolescents with refractory generalized epilepsy: a randomized, double-blind, crossover study. *Epilepsia* 1998;39(5):495–501. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1998.tb01411.x.
 32. Faught E., Matsuo F.U., Schachter S. et al. Long-term tolerability of lamotrigine: data from a 6-year continuation study. *Epilepsy Behav* 2004;5(1):1–6.
 33. Frank L.M., Casale E., Womble G., Manasco P. Lamictal is effective for the treatment of newly-diagnosed typical absence seizures in children and adolescents. *Ann of Neurol* 1997;42(3):489.
 34. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013;54(3):551–63.
 35. Hilesmaa V.K., Teramo K.A. Fetal and Maternal Risks with Seizures. In: *Epilepsy in women*. Ch. 6. Wiley-Blackwell, 2013. Pp. 115–127. DOI: 10.1002/9781118531037.ch10.
 36. Johannessen S.I., Ben-Menachem E. Management of focal-onset seizures. An update on drug treatment. *Drugs* 2006;66(13):1701–25.
 37. Kalinin V.V. Suicidality and antiepileptic drugs: is there a link? *Drug Saf* 2007;30:123–42.
 38. Kaminow L., Schimschock J.R., Hammer A.E., Vuong A. Lamotrigine monotherapy compared with carbamazepine, phenytoin, or valproate monotherapy in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003;4(6):659–66.
 39. Liu Y.T., Zhang L.L., Huang L., Zeng L.N. Lamotrigine monotherapy in children with epilepsy: a systematic review. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2016;18(7):582–8.
 40. Macfarlane A., Greenhalgh T. Sodium valproate in pregnancy: what are the risks and should we use a shared decision-making approach? *BMC Pregnancy Childbirth* 2018;18:200.
 41. Marson A.G., Al-Kharusi A.M., Alwaidh M. et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369(9566):1000–15.
 42. Moavero R., Santarone M.E., Galasso C., Curatolo P. Cognitive and behavioral effects of new antiepileptic drugs in pediatric epilepsy. *Brain Dev* 2017;39(6):464–9. DOI: 10.1016/j.braindev.2017.01.006.
 43. Montouris G.D., Wheless J.W., Glauser T.A. The efficacy and tolerability of pharmacologic treatment options for Lennox–Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2014;55(Suppl 4):10–20. DOI: 10.1111/epi.12732.
 44. Motte J., Trevathan E., Arvidsson J.F. et al. Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox–Gastaut syndrome. *N Engl J Med* 1997;337(25):1807–12. DOI: 10.1056/NEJM199712183372504.
 45. Mula M., Sander J.W. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. *Drug Saf* 2007;30(7):555–67.
 46. Nieto-Barrera M., Brozmanova M., Capovilla G. et al. A comparison of monotherapy with lamotrigine or carbamazepine in patients with newly

- diagnosed partial epilepsy. *Epilepsy Res* 2001;46(2):145–55.
47. Panayiotopoulos C.P. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. 2nd edn. Springer, 2010. Pp. 45–49; 325–335.
 48. Panayiotopoulos C.P. Principles of therapy in the epilepsies. In: *Clinical guide to epileptic syndromes and their treatment*. Springer, 2007. Pp. 155–184.
 49. Panebianco M., Bresnahan R., Ramaratnam S., Marson A.G. Lamotrigine add-on therapy for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;3(3):CD001909. DOI: 10.1002/14651858.CD001909.pub3.
 50. Schlumberger E., Chavez F., Dulac O., Moszkowski J. Open study with lamotrigine (LTG) in child epilepsy. *Seizure* 1992;1(Suppl 3):9–21.
 51. Schubert R. Attention deficit disorder and epilepsy. *Pediatr Neurol* 2005;32(1):1–10.
 52. Sima I.P., Page B.P. Management of epilepsy during pregnancy: an update. *Ther Adv Neurol Disord* 2016;9(2):118–29. DOI: 10.1177/1756285615623934.
 53. Tomson T., Battino D., Bromley R. et al. Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epileptic Disord* 2019;21(6):497–517.
 54. Vössler D.G. Comparative risk of major congenital malformations with 8 different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP Registry. *Epilepsy Curr* 2019;19(2):83–85. DOI: 10.1177/1535759719835353.
 55. Wallace S.J. Add-on open trial of lamotrigine in resistant childhood seizures. *Brain Devel* 1990;12:734.
 56. Warshavsky A., Eilam A., Gilad R. Lamotrigine as monotherapy in clinical practice: efficacy of various dosages in epilepsy. Version 2. *Brain Behav* 2016;6(3):e00419. DOI: 10.1002/brb3.419.
 57. Yacubian E.M. Juvenile myoclonic epilepsy: Challenges on its 60th anniversary. *Seizure* 2017;44:48–52. DOI: 10.1016/j.seizure.2016.09.005.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святого Луки».

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Обзор противосудорожной терапии у доношенных и недоношенных новорожденных

М.А. Ивжиц^{1, 2}, С.К. Зырянов^{1, 2}, Г.В. Родоман^{1, 3}, И.Б. Бондарева², С.В. Думова^{3, 4}, О.А. Бабак⁴,
М.С. Ченкуров², Г.А. Пуцман²

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 127015 Москва,
ул. Писцовая, 10;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;
Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

⁴Перинатальный центр ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия,
127287 Москва, 4-й Вятский пер., 39

Контакты: Марина Александровна Ивжиц ivzhits@yandex.ru

Судороги у доношенных и особенно у недоношенных новорожденных — часто встречающаяся патология. Подбор противосудорожной терапии у пациентов этой категории представляется очень сложной задачей, так как у новорожденных (особенно у недоношенных) имеются связанные с возрастом особенности фармакокинетики, недостаточно данных о дозах и терапевтических концентрациях антиэпилептических препаратов в крови. Авторы представляют обзор литературы с акцентом на особенности дозирования и фармакокинетические свойства антиэпилептических препаратов у доношенных и недоношенных новорожденных.

Ключевые слова: доношенные и недоношенные новорожденные, судороги, антиэпилептические препараты, режим дозирования, фармакокинетика

Для цитирования: Ивжиц М.А., Зырянов С.К., Родоман Г.В. и др. Обзор противосудорожной терапии у доношенных и недоношенных новорожденных. *Русский журнал детской неврологии* 2020;15(1):42–54.

DOI: 10.17650/2073-8803-2020-15-2-42-54



OVERVIEW OF ANTICONVULSANT THERAPY IN FULL-TERM AND PREMATURE NEONATES

M.A. Ivzhits^{1, 2}, S.K. Zyryanov^{1, 2}, G.V. Rodoman^{1, 3}, I.B. Bondareva², S.V. Dumova^{3, 4}, O.A. Babak⁴, M.S. Chenkurov², G.A. Putsman²

¹City Clinical Hospital No. 24, Moscow Healthcare Department; 10 Pistsovaya St., Moscow 127015, Russia;

²Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

⁴Perinatal Center, City Clinical Hospital No. 24, Moscow Healthcare Department; 39 4th Vyatskiy Per., Moscow 127287, Russia

Convulsions in full-term and especially in premature newborns are observable pathologies. Selection of anticonvulsant therapy is very difficult: newborns have particular pharmacokinetics of drugs, insufficient data on doses and therapeutic concentrations of anticonvulsants in the blood (premature infants mainly). This article is an overview, with an emphasis on the features of dosing and pharmacokinetics of anticonvulsants in term and preterm infants.

Key words: full-term and premature newborns, convulsions, anticonvulsants, dosing regimen, pharmacokinetics

For citation: Ivzhits M.A., Zyryanov S.K., Rodoman G.V. et al. Overview of anticonvulsant therapy in full-term and premature neonates. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology* 2020;15(1):42–54. (In Russ.).

Введение

Неонатальные судороги — возрастзависимые приступы, развивающиеся в первые 28 дней жизни у доношенных новорожденных и до 44-й недели гестации у детей, рожденных раньше срока [1]. Значительная частота судорог у новорожденных и детей раннего возраста обусловлена морфофункциональными особен-

ностями головного мозга, которые определяют высокую степень судорожной реактивности. Однако далеко не во всех случаях судороги являются проявлением эпилепсии. У глубоко недоношенных детей часто встречаются такие осложнения, как внутримозговое кровоизлияние, гипоксически-ишемическое поражение головного мозга, гидроцефалия, различные инфекции

(вирусные и бактериальные), которые в некоторых случаях становятся причиной неонатальных судорог (22,2 %) [32].

У преждевременно родившихся детей риск развития неонатальных судорог выше по сравнению с доношенными; риск повышается при снижении гестационного возраста и массы тела ребенка при рождении, что диктует необходимость своевременной диагностики и определения тактики терапии в этой категории пациентов [26].

Распространенность неонатальных судорог составляет около 1,5 %, а частота возникновения, по данным зарубежных авторов, — 1,5–5,5 случая на 1000 новорожденных [29, 30]. Наиболее частый срок дебюта неонатальных судорог (80 % случаев) — период с 1–2-х суток до окончания 1-й недели жизни [26]. Чем меньше степень гестационной зрелости ребенка, тем выше риск развития судорог. У новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении сообщается о частоте судорог 5,6/1000 [19]. Примерно в 85 % случаев судороги у недоношенных новорожденных клинически не проявляются и регистрируются только по данным электроэнцефалографии (ЭЭГ) [13, 31]. Таким образом, длительное ЭЭГ-мониторирование необходимо как для выявления судорог, так и для оценки эффективности противосудорожной терапии.

Основные принципы противосудорожной терапии у недоношенных новорожденных

Основные принципы противосудорожной терапии у недоношенных новорожденных представлены на рисунке.

При подозрении на судороги у недоношенных новорожденных в первую очередь необходимо обеспечить проходимость дыхательных путей, провести мероприятия по стабилизации гемодинамики. Следует как можно скорее исключить гипогликемию, электролитные расстройства (гипокальциемию, гипомагниемия). Также необходимо исключить наличие у недоношенного новорожденного инфекционного процесса, а в случае его подтверждения — как можно быстрее начать противомикробную терапию.

При развернутой клинической картине судорог или подтверждении их по данным ЭЭГ необходимо скорейшее введение нагрузочной дозы антиэпилептического препарата (АЭП) [14].

Антиэпилептическим препаратом 1-й линии является **фенобарбитал**. Этот препарат был первым АЭП и стал применяться в клинической практике с 1912 г. Нагрузочная доза фенобарбитала составляет 20 мг/кг массы тела внутривенно, поддерживающая доза — от 3 до 4 мг/кг перорально. Концентрация фенобарбитала в плазме в норме составляет до 40 мкг/мл.

Пациенты с рефрактерными судорогами могут получать дополнительные дозы от 5 до 10 мг/кг до тех пор, пока судороги не будут купированы. У детей с рефрактерными судорогами сывороточная концентрация фенобарбитала может достигать 100 мкг/мл.

Фенобарбитал метаболизируется в печени при участии комплекса цитохрома P450 CYP2C9 и с незначительным участием CYP2C19 и CYP2E1. Пятая часть введенной дозы фенобарбитала выделяется в неизменном виде с мочой. У взрослых период полувыведения фенобарбитала составляет 100 ч, а у доношенных и недоношенных новорожденных — 103 и 141 ч соответственно [23, 36].

При неэффективности или недостаточной эффективности фенобарбитала антиэпилептическая терапия проводится препаратами 2-й линии.

Фенитоин. Снижает концентрацию натрия в нейронах, облегчает транспорт ионов натрия из клеток, уменьшает внутриклеточный транспорт кальция, стабилизирует нейрональные мембраны нервных клеток, синаптических связей. Данный механизм способствует ограничению процесса распространения нейронального возбуждения, что приводит к снижению судорожной активности. Нагрузочная доза составляет 15–20 мг/кг, возможно дополнительное введение в дозе 10 мг/кг. Поддерживающая доза — 3–5 мг/кг/день, разделенные на 2–4 приема. Терапевтическая концентрация в сыворотке через 1 ч после введения нагрузочной дозы — 10–20 мкг/мл [15].

Бензодиазепины (мидазолам*, лоразепам*, клоназепам). Действуют на постсинаптическую мембрану ГАМКА-рецепторов, что увеличивает проводимость этого тормозного канала. Следует отметить, что мидазолам более липофилен, чем лоразепам, в связи с чем лучше проникает через гематоэнцефалический барьер и оказывает более быстрый эффект [38].

Мидазолам: нагрузочная доза составляет 0,05 мг/кг внутривенно в течение 10 мин, поддерживающая доза — 0,15 мг/кг/ч в форме продленной инфузии, можно увеличивать по 0,05 мг/кг/ч до максимальной дозы 0,5 мг/кг/ч.

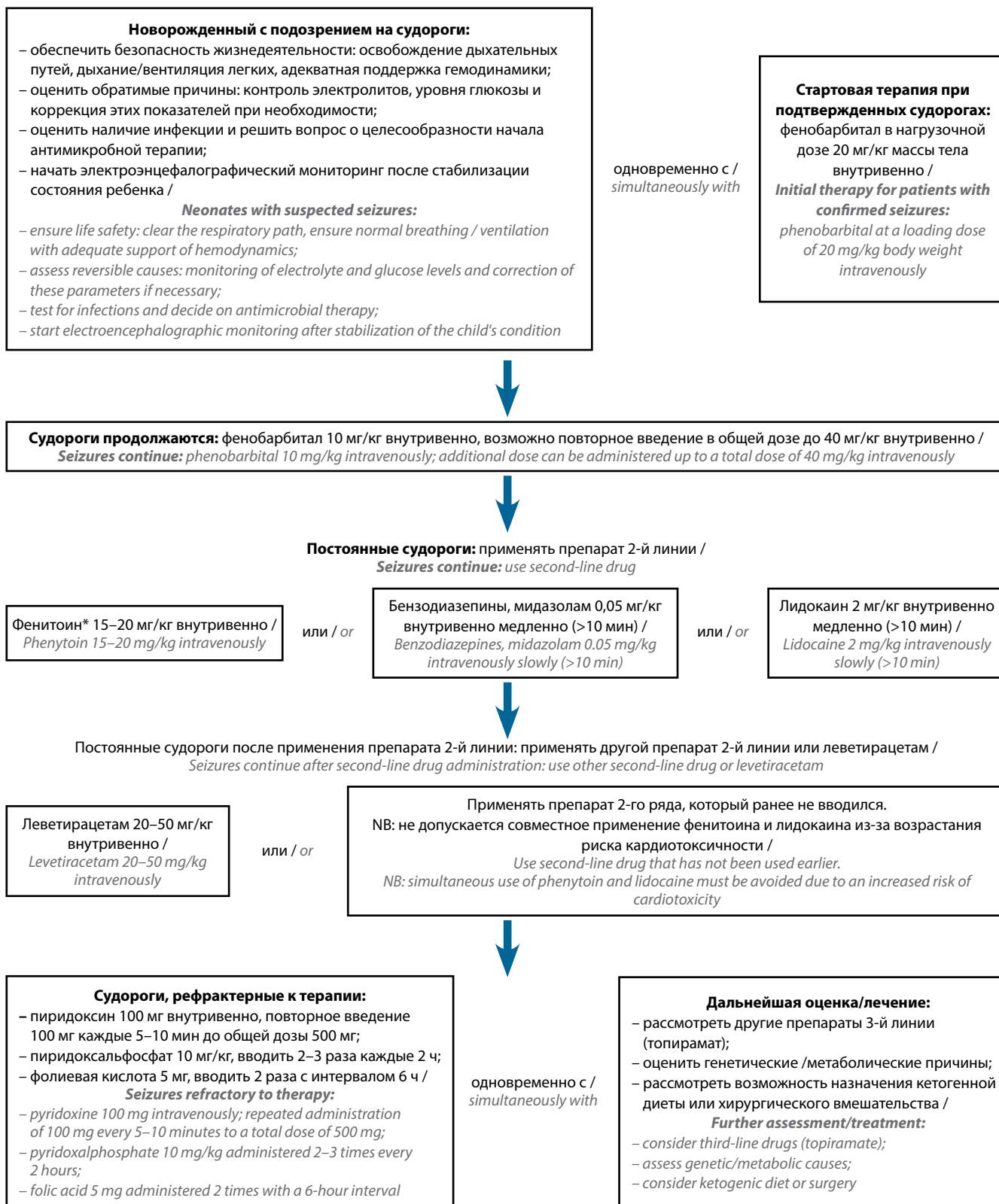
Лоразепам: нагрузочная доза составляет 0,05–0,10 мг/кг внутривенно в течение 2–5 мин, возможно повторное введение до максимальной дозы 0,15 мг/кг.

Клоназепам: нагрузочная доза составляет 0,01 мг/кг внутривенно, поддерживающая доза — 0,01 мг/кг 3–5 раз.

Мониторинг терапевтической концентрации бензодиазепинов у недоношенных новорожденных не проводился.

Лидокаин. Блокирует натриевые каналы, предотвращая деполяризацию глутаматергических рецепторов. Метаболизируется с участием цитохрома P450

*Препарат не зарегистрирован в РФ.



Алгоритм лечения судорог у недоношенных новорожденных (рекомендации Всемирной организации здравоохранения и Международной противоэпилептической лиги) [40]

Treatment algorithm for seizures in premature neonates (guidelines developed by the World Health Organization and International League Against Epilepsy) [40]

*Препарат не зарегистрирован в РФ.

на 2 метаболита, которые оказывают противосудорожное действие. Выводится печенью и почками [10]. Нагрузочная доза составляет 2 мг/кг в виде внутривенной инфузии в течение 10 мин у недоношенных новорожденных.

Леветирацетам. Не связывается с плазменными белками крови. В отличие от других АЭП, метаболизм леветирацетама не зависит от системы цитохрома CYP P450. Две трети дозы элиминируются в неизменном виде с мочой, а примерно 1/3 гидролизуются в крови и различных тканях до неактивных метаболитов, которые выводятся почками. Нагрузочная доза леветирацетама — от 14,4 до 39,9 мг/кг. Пик концентрации в сыворотке крови (через 1 ч после введения) варьировал от 14,8 до 91,9 мг/л (медиана — 39,8 мг/л). Средний объем распределения составил 0,89 л/кг, средний клиренс — 1,21 мл/мин/кг, средний период полувыведения — 8,9 ч. Леветирацетам имеет линейную зависимость концентрация — время [20]. В литературе описана фармакокинетика леветирацетама у 2 новорожденных, получавших этот препарат перорально с целью купирования рефрактерных судорог. У одного новорожденного (рожденного на сроке 42 нед) леветирацетам вводили в дозе 60 мг/кг *per os* после неуспешного лечения фенобарбиталом и фенитоином. Клинически и по данным ЭЭГ зафиксировали прекращение судорог в течение 17 мин после болюсного введения леветирацетама. Новорожденный продолжил получать леветирацетам в поддерживающей дозе 30 мг/кг/сут. Второй недоношенный (гестационный срок — 26 нед) с развитием судорог на 5-й день жизни получал леветирацетам внутрь в дозе 30 мг/кг/сут. В течение 1-й недели лечения концентрация препарата достигла 11 мг/л. До 1 года жизни ребенок находился на монотерапии леветирацетамом, что привело к купированию судорожных приступов и нормализации показателей ЭЭГ.

К сожалению, в настоящее время существует очень мало данных о фармакокинетических параметрах леветирацетама в популяции новорожденных. В клинической практике применяют широкий диапазон доз — от 15 до 60 мг/кг и поддерживающие дозы до 30 мг/кг/сут. Период полувыведения леветирацетама у новорожденных и недоношенных увеличен, исходя из функциональной незрелости почек [24, 34]. Согласно данным одного исследования, леветирацетам назначался в средней начальной дозе 16 ± 6 мг/кг, а средняя максимальная доза составила 45 ± 19 мг/кг/сут. Средний концептуальный возраст — 41 нед [4]. Подобные результаты были получены и в других исследованиях: дозы от 10 до 20 мг/кг были эффективными у новорожденных с неонатальными судорогами; поддерживающие дозы варьировали от 10 до 80 мг/кг/сут с разделением суточной дозы на 2 приема [22]. Ретроспективное исследование леветирацетама в монотерапии или дополнительной терапии судорог новорожденных, которые

получали начальные дозы препарата 10–20 мг/кг внутривенно с постепенным увеличением до 20–60 мг/кг в зависимости от клинического эффекта, также продемонстрировало эффективность и безопасность данного препарата [17, 27].

Согласно полученным данным, большинство авторов рекомендуют использовать нагрузочные дозы леветирацетама в диапазоне от 40 до 50 мг/кг внутривенно; поддерживающие дозы составляют 20–25 мг/кг каждые 12 ч или 30 мг/кг/сут с разделением суточной дозы на 2–3 приема [18]. Данные еще одного проспективного исследования также подтвердили, что оптимальная нагрузочная доза должна составлять 40 мг/кг внутривенно, а поддерживающая доза составляет 10 мг/кг каждые 8 ч. Такой режим дозирования позволяет добиться устойчивой минимальной концентрации в плазме крови — 20 мкг/мл в первые 3 дня и 10 мкг/мл в конце 1-й недели лечения [31]. Изучение фармакокинетики леветирацетама у недоношенных новорожденных не проводилось.

При неэффективности антиэпилептической терапии препаратами 2-й линии возможно применение следующих препаратов 3-й линии.

Вальпроевая кислота. Метаболизируется в печени при участии комплекса цитохрома P450, обладает высокой способностью к связыванию с белками. Препарат оказывает гепатотоксическое действие у детей, в связи с этим данных о применении вальпроата в неонатологии и педиатрии недостаточно. Вальпроат не следует назначать пациентам с установленными митохондриальными нарушениями. Израильские исследователи предоставили данные о том, что комбинированная терапия резистентных судорог у новорожденных вальпроатом и топираматом эффективнее, чем терапия лидокаином в комбинации с бензодиазепинами. Нагрузочная доза составила от 20 до 30 мг/кг с последующей поддерживающей дозой 30 мг/кг, разделенной на 2 приема в день. Данная терапия позволила достигнуть лучшего контроля над судорогами по сравнению с фенобарбиталом и фенитоином. Назначение вальпроата в неонатологии требует индивидуального подхода с учетом существующих рекомендаций [6, 35]. Следует иметь в виду, что назначение вальпроевой кислоты зависит от полиморфизма семейства цитохрома P450 и его экспрессии. Вальпроат в дозе 30–40 мг/кг был назначен пациентам с нормальной экспрессией CYP2C9, несущим гомозиготный диккий генотип CYP2C9 (CYP2C9*1/*1), менее высокая доза (10–20 мг/кг) вводилась детям с гетерозиготными генотипами (CYP2C9*1/*2 или CYP2C9*1/*3) или низким уровнем экспрессии CYP2C9, тогда как повышенная доза (>40 мг/кг) применялась у пациентов с генотипом CYP2C9*1/*1 с высоким уровнем экспрессии [8].

Данных о концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови у новорожденных недостаточно.

Основные характеристики антиэпилептических препаратов

Main characteristics of antiepileptic drugs

Название Drug	Механизм действия Mechanism of action	Режим дозирования Dosage regimen	Терапевтическая сыvorоточная концентрация Therapeutic serum concentration	Период полу-выведения Half-life
Фенобарбитал Pheno-barbital	<p>Подавляет активность глутамата, активизирует ГАМКергическую систему. Уменьшает степень возбудимости нейронов эпилептогенного очага, блокирует появление и распространение импульсов, ингибирует высокочастотные повторные разряды нейронов</p> <p>Inhibits glutamate activity and activates the GABAergic system. Reduces excitability of neurons in the epileptogenic focus, blocks the development and propagation of impulses, and inhibits high-frequency repeated discharges of neurons</p>	<p>Нагрузочная доза 20 мг/кг внутривенно, возможно введение дополнительных доз по 10 мг/кг до 40 мг/кг; поддерживающая доза 5 мг/кг/сут в 1–2 приема</p> <p>Loading dose: 20 mg/kg intravenously; additional doses of 10 mg/kg may be administered (up to 40 mg/kg); maintenance dose of 5 mg/kg/day divided into 2 doses</p>	<p>Через 1–2 ч после нагрузочной дозы; 20–40 мкг/мл</p> <p>Achieved 1–2 h following the loading dose administration; 20–40 µg/mL</p>	<p>2–4 дня</p> <p>2–4 days</p>
Фенитоин Phenytoin	<p>До конца не изучен. Снижает концентрацию натрия в нейронах, облегчает транспорт ионов натрия из клеток, уменьшает внутриклеточный транспорт кальция. Стабилизирует нейрональные мембраны тела нервных клеток, синаптических связей, что приводит к ограничению процесса распространения нейронального возбуждения и уменьшению судорожной активности</p> <p>The mechanism is still poorly understood. It reduces the concentration of sodium in neurons, facilitates the transport of sodium ions from cells, and reduces the intracellular transport of calcium. It also stabilizes neuronal membranes of the body of nerve cells and synaptic connections, which restricts propagation of neuronal excitation and decreases convulsive activity</p>	<p>Нагрузочная доза 15–20 мг/кг внутривенно, возможно дополнительное введение 10 мг/кг; поддерживающая доза 3–5 мг/кг/сут в 2–4 приема</p> <p>Loading dose: 15–20 mg/kg intravenously; additional dose of 10 mg/kg may be administered; maintenance dose of 3–5 mg/kg/day divided into 2–4 doses</p>	<p>Через 1 ч после нагрузочной дозы; 10–20 мкг/мл общая или 1–2 мкг/мл свободного фенитоина</p> <p>Achieved 1 h following the loading dose administration; 10–20 µg/mL (total) or 1–2 µg/mL (free)</p>	<p>Зависит от концентрации в плазме</p> <p>Depends on plasma-concentration</p>
Мидазолам Midazolam	<p>Действует на постсинаптическую мембрану ГАМКА-рецепторов, увеличивает проводимость этого тормозного канала. Мидазолам более липофилен, чем лоразепам, в связи с чем лучше проникает через гематоэнцефалический барьер и оказывает более быстрый эффект</p> <p>Affects the postsynaptic membrane of GABA receptors and increases the conductivity of this inhibitory channel. Midazolam is more lipophilic than lorazepam; therefore, it penetrates the blood-brain barrier better and has a faster effect</p>	<p>Нагрузочная доза 0,05 мг/кг внутривенно за 10 мин; поддерживающая доза 0,15 мг/кг/ч при непрерывной инфузии, возможно постепенное увеличение дозы по 0,05 мг/кг/ч до максимальной дозы 0,5 мг/кг/ч</p> <p>Loading dose: 0.05 mg/kg intravenously during 10 min; maintenance dose of 0.15 mg/kg/h by continuous infusion; the dose can be gradually increased by 0.05 mg/kg/h to a maximum dose of 0.5 mg/kg/h</p>	<p>Не исследовалась</p> <p>Not evaluated</p>	<p>1,5–3,0 ч</p> <p>1.5–3.0 h</p>

Продолжение таблицы
Continuation of the table

Связь с белками, % Protein binding, %	Биодоступность, % Bioavailability, %	Выведение Excretion	Лекарственное взаимодействие Drug interaction	Побочные эффекты Side effects
20–45	80	<p>Расщепляется микросомальными ферментами печени, экскретируется почками, 25–50 % выводятся в неизменном виде</p> <p>Metabolized by hepatic microsomal enzymes; excreted by kidneys; 25–50 % of the dose is excreted unchanged</p>	<p>Снижает интенсивность и длительность действия глюкокортикостероидов, карбамазепина, гликозидов, верапамила.</p> <p>При совместном приеме с вальпроатом уровень фенобарбитала повышается, а концентрация вальпроата снижается.</p> <p>При одновременном приеме пиридоксина уровень фенобарбитала снижается</p> <p>Reduces the intensity and duration of action of glucocorticosteroids, carbamazepine, glycosides, and verapamil.</p> <p>Simultaneous use with valproate increases the level of phenobarbital and decreases the level of valproate. The concentration of phenobarbital decreases, when it is given together with pyridoxine</p>	<p>Снижение артериального давления, брадикардия, агранулоцитоз, мегалобластная анемия</p> <p>Low blood pressure, bradycardia, agranulocytosis, megaloblastic anemia</p>
80	92	<p>Выводится печенью, через почки – менее 5 %</p> <p>Excreted by the liver; less than 5 % is excreted by the kidneys</p>	<p>Снижает концентрацию верапамила. С особой осторожностью сочетают с вальпроатом (в связи с взаимным влиянием на плазменную концентрацию).</p> <p>При совместном применении с противогрибковыми препаратами (азолы, амфотерицин В) концентрация фенитоина увеличивается. Ослабляет действие глюкокортикостероидов, витамина D, противогрибковых препаратов, дигитоксина</p> <p>Reduces the concentration of verapamil.</p> <p>The combination of phenytoin and valproate should be used with extreme caution due to their mutual effects on plasma concentration. Antifungal drugs (such as azoles and amphotericin B) increase the level of phenytoin.</p> <p>Phenytoin reduces the effects of glucocorticosteroids, vitamin D, antifungal drugs, and digitoxin</p>	<p>Синдром Стивенса–Джонсона, гепатит, макроцитоз, редко – мегапластическая анемия, панцитопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия</p> <p>Stevens–Johnson syndrome, hepatitis, macrocytosis, megaplastic anemia (rarely), pancytopenia, thrombocytopenia, hemolytic anemia</p>
95–98	>90	<p>Выводится почками</p> <p>Excreted by the kidneys</p>	<p>Усиливает действие анальгетиков, средств, угнетающих центральную нервную систему</p> <p>Increases the effect of analgesics and drugs that depress the activity of the central nervous system</p>	<p>Кожная сыпь, крапивница</p> <p>Skin rash, urticaria</p>

Продолжение таблицы

Continuation of the table

Название Drug	Механизм действия Mechanism of action	Режим дозирования Dosage regimen	Терапевтическая сывороточная концентрация Therapeutic serum concentration	Период полувыведения Half-life
Лоразепам Lorazepam	Действует на постсинаптическую мембрану ГАМКА-рецепторов, что увеличивает проводимость этого тормозного канала Affects the postsynaptic membrane of GABA receptors, thereby increasing the conductivity of this inhibitory channel	Нагрузочная доза 0,05–0,10 мг/кг внутривенно за 2–5 мин, возможно повторное введение до общей дозы 0,15 мг/кг Loading dose: 0.05–0.10 mg/kg intravenously during 2–5 min; additional dose can be administered up to a total dose of 0.15 mg/kg	Не исследовалась Not evaluated	16 ч при парентеральном введении 16 h in case of parenteral administration
Клоназепам Clonazepam	Действует на постсинаптическую мембрану ГАМКА-рецепторов, что увеличивает проводимость этого тормозного канала Affects the postsynaptic membrane of GABA receptors, thereby increasing the conductivity of this inhibitory channel	Нагрузочная доза 0,01 мг/кг внутривенно, поддерживающая доза 0,01 мг/кг по 3–5 раз в сутки Loading dose: 0.01 mg/kg intravenously; maintenance dose of 0.01 mg/kg divided into 3–5 doses	Не исследовалась Not evaluated	18–20 ч 18–20 h
Лидокаин Lidocaine	Блокирует натриевые каналы, предотвращая деполяризацию глутаматергических рецепторов. Метаболизируется с участием цитохрома P450 на 2 метаболита, которые оказывают противосудорожное действие Blocks sodium channels, thereby preventing depolarization of glutamate receptors. It is metabolized by cytochrome P450 to 2 products that have an anticonvulsant effect	Нагрузочная доза 2 мг/кг в виде внутривенной инфузии за 10 мин. Первая инфузия 5–7 мг/кг/ч в течение 3,5–6,0 ч. Вторая инфузия 2,5–4,0 мг/кг/ч в течение 6–12 ч. Третья инфузия 1,25–2,0 мг/кг/ч в течение 12 ч Loading dose: 2 mg/kg by intravenous infusion during 10 min. The first infusion 5–7 mg/kg/h during 3.5–6.0 h. The second infusion 2.5–4.0 mg/kg/h during 6–12 h. The third infusion 1.25–2.0 mg/kg/h during 12 h	Не исследовалась Not evaluated	1,5–3,0 ч 1.5–3.0 h
Леветирacetам Levetiracetam	До конца не изучен. Связывается с гликопротеином синаптических везикул (в сером веществе спинного и головного мозга) и уменьшает гиперсинхронизацию нейронов. Оказывает влияние на ГАМК- и глициновые рецепторы, модулирует их с помощью специфических эндогенных агентов The mechanism is still poorly understood. It binds to the glycoprotein of synaptic vesicles (in the gray matter of the spinal cord and brain) and reduces the hypersynchronization of neurons. It affects GABA receptors and glycine receptors and modulates them using specific endogenous agents	Нагрузочная доза 20–50 мг/кг внутривенно; поддерживающая доза 30–50 мг/кг/сут в 2 приема Loading dose: 20–50 mg/kg intravenously; maintenance dose of 30–50 mg/kg/h divided into 2 doses	Не исследовалась Not evaluated	7 ч 7 h

Продолжение таблицы

Continuation of the table

Связь с белками, % Protein binding, %	Биодоступность, % Bioavailability, %	Выведение Excretion	Лекарственное взаимодействие Drug interaction	Побочные эффекты Side effects
85	90	Выводится почками Excreted by the kidneys	При совместном приеме с барбитуратами, наркотическими анальгетиками усиливает угнетающее действие на центральную нервную систему Can depress the activity of the central nervous system when given together with barbiturates or narcotic analgesics	Нейтропения, анемия, гипотония Neutropenia, anemia, hypotension
85	90	Выводится почками Excreted by the kidneys	Другие антиэпилептические препараты, миорелаксанты, наркотические анальгетики при совместном приеме усиливают действие клоназепама. Совместный прием с вальпроатом может вызвать аггравацию приступов. Барбитураты, карбамазепин и фенитоин стимулируют распад клоназепама и ускоряют выведение его метаболитов Other antiepileptic drugs, muscle relaxants, and narcotic analgesics can enhance the effect of clonazepam. Simultaneous administration with valproate can cause aggravation of seizures. Barbiturates, carbamazepine and phenytoin stimulate the destruction of clonazepam and accelerate the elimination of its metabolites	Усиление выделения секрета бронхами, крапивница, гипотония, брадикардия, панцитопения, увеличение концентрации ферментов печени Increased bronchial secretions, urticaria, hypotension, bradycardia, pancytopenia, increased levels of liver enzymes
50–80	100	Выводится печенью и почками Excreted by the liver and the kidneys	Допамин снижает порог судорожной готовности для лидокаина. При совместном применении с фенитоином возрастает риск кардиотоксического эффекта Dopamine decreases the seizure threshold for lidocaine. Increases the risk of cardiotoxic effect when given together with phenytoin	Анафилактический шок, крапивница, гипотония, брадикардия, бронхоспазм Anaphylactic shock, urticaria, hypotension, bradycardia, bronchospasm
<10	100	В печени метаболизируется путем гидролиза ацетамидной группы. Не оказывает влияния на работу системы цитохрома P450. Экскретируется почками Metabolized in the liver by hydrolysis of the acetamide group. Does not affect the cytochrome P450 system. Excreted by the kidneys	Неизвестно Unknown	Лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, панцитопения, повышение печеночных ферментов, редко – синдром Стивенса–Джонсона Leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia, pancytopenia, increased level of liver enzymes, Steven–Johnson syndrome (rarely)

Продолжение таблицы

Continuation of the table

Название Drug	Механизм действия Mechanism of action	Режим дозирования Dosage regimen	Терапевтическая сыовроточная концентрация Therapeutic serum concentration	Период полувыведения Half-life
Вальпроевая кислота Valproic acid	<p>Множественный механизм, до конца не изучен. Основной механизм связан с воздействием вальпроата на ГАМКергическую систему: повышение содержания ГАМК в центральной нервной системе и активирование ГАМКергической передачи (в том числе путем угнетения фермента ГАМК-трансферазы и непосредственного действия на постсинаптические ГАМКА-рецепторы)</p> <p>Multiple mechanisms that are still poorly understood. The main mechanism is associated with the effect of valproate on the GABAergic system: it increases the level of GABA in the central nervous system and activates GABAergic transmission (by inhibiting GABA-transferase and direct effect on postsynaptic GABA receptors)</p>	<p>Нагрузочная доза от 20–30 мг/кг; поддерживающая доза 30 мг/кг/сут, разделенные на 2 приема</p> <p>Loading dose: at least 20–30 mg/kg; maintenance dose of 30 mg/kg/h divided into 2 doses</p>	Недостаточно данных Data are insufficient	8–20 ч 8–20 h
Карбамазепин Carbamazepine	<p>Блокирует потенциалзависимые натриевые каналы, что вызывает подавление разрядов нейронов, стабилизацию мембраны нейронов, что ведет к снижению синаптического проведения импульсов. Препятствует повторному образованию натрийзависимых потенциалов действия в структуре деполяризованных нейронов. Уменьшает высвобождение глутамата</p> <p>Blocks potential-dependent sodium channels, causing suppression of neuronal discharges and stabilization of the neuronal membrane, which leads to a decrease in synaptic transmission of nerve impulses. Prevents repeated formation of sodium-dependent action potentials in depolarized neurons. Reduces the release of glutamate</p>	<p>Нагрузочная доза 10 мг/кг; поддерживающая доза 5–7 мг/кг каждые 8 ч. Поддерживающая терапия проводится через 24 ч после введения нагрузочной дозы</p> <p>Loading dose: 10 mg/kg; maintenance dose of 5–7 mg/kg every 8 h. Maintenance dose can be administered 24 h after the loading dose</p>	Не исследовалась Not evaluated	16–24 ч 16–24 h
Топирамат Topiramate	<p>Множественный механизм действия: блокирует вольтажзависимые натриевые и кальциевые каналы, потенцирует действие ГАМК на ГАМКА-рецепторы, блокирует эффекты медиаторов возбуждения (глутамата), угнетает карбоангидразу II и IV типов</p> <p>Multiple mechanisms of action: blocks voltage-gated sodium and calcium channels, potentiates GABA responses, blocks the effects of excitation mediators (glutamate), and inhibits carbonic anhydrase types II and IV</p>	<p>В виде приготовленной <i>ex tempora</i> суспензии (<i>per os</i> или в зонд). Нагрузочная доза 5–10 мг/кг; поддерживающая доза 1–5 мг/кг</p> <p>In the form of suspension prepared <i>ex tempora</i> (<i>per os</i> or through the probe). Loading dose: 5–10 mg/kg; maintenance dose of 1–5 mg/kg</p>	Не исследовалась Not evaluated	19–25 ч 19–25 h

Окончание таблицы

End of the table

Связь с белками, % Protein binding, %	Биодоступность, % Bioavailability, %	Выведение Excretion	Лекарственное взаимодействие Drug interaction	Побочные эффекты Side effects
95	93	Метаболизм в печени. Выводится почками Metabolised in the liver. Excreted by the kidneys	<p>Нежелательна комбинация с гепатотоксичными средствами. С особой осторожностью сочетают с фенитоином. В первые несколько недель возможно уменьшение концентрации и ускорение метаболизма вальпроата. В дальнейшем концентрация вальпроата будет расти, а метаболизм фенитоина – замедляться.</p> <p>При совместном приеме с фенобарбиталом уровень фенобарбитала повышается, а уровень вальпроата снижается. При совместном применении с меропенемом концентрация вальпроата в крови снижается, а с эритромицином – повышается</p> <p>Simultaneous use with hepatotoxic agents is not recommended. The combination of phenytoin and valproate should be used with extreme caution.</p> <p>During the first weeks, the concentration of valproate can be reduced along with acceleration of its metabolism. Later, the concentration of valproate will increase, while the metabolism of phenytoin will decelerate. Simultaneous use with phenobarbital increases the level of phenobarbital and decreases the level of valproate. Meropenem decreases the concentration of valproate in the blood, whereas erythromycin increases it</p>	<p>Склонность к кровотечениям, тромбоцитопения, панкреатит</p> <p>Increased risk of bleeding, thrombocytopenia, pancreatitis</p>
70–80	95	70 % выводятся почками, 30 % – через кишечник 70 % is excreted by the kidneys and 30 % is excreted through the intestine	<p>Индукторы цитохрома CYP3A4 снижают концентрацию карбамазепина в крови. Повышают его концентрацию в крови макролиды, азолы, фенобарбитал, верапамил, фенитоин, вальпроат</p> <p>Inducers of CYP3A4 reduce the concentration of carbamazepine in the blood. Macrolides, azoles, phenobarbital, verapamil, phenytoin, and valproate increases carbamazepine concentration in the blood</p>	<p>Крапивница, синдром Лайела, синдром Стивенса–Джонсона, апластическая анемия, гемолитическая анемия, лейкоцитоз, тромбоцитопения, повышение печеночных ферментов, брадикардия, гипонатриемия</p> <p>Urticaria, Lyell's syndrome, Stevens–Johnson syndrome, aplastic anemia, hemolytic anemia, leukocytosis, thrombocytopenia, increased levels of liver enzymes, bradycardia, hyponatremia</p>
Практически не связывается Virtually no binding	81–95	20 % метаболизируются в печени 20 % is metabolized in the liver	<p>При совместном приеме с карбамазепином и фенитоином метаболизм топирамата в печени увеличивается до 50 %. Взаимодействует с этинилэстрадиолом – ускоряет его метаболизм</p> <p>When given together with carbamazepine and phenytoin, the metabolism of topiramate in the liver increases up to 50 %. Accelerates metabolism of ethinylestradiol</p>	<p>Периферическая нейропатия, сложные парциальные приступы, блефароспазм, анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, эозинофилия, гипокалиемия, метаболический ацидоз, брадикардия, феномен Рейно, крапивница, синдром Стивенса–Джонсона, аллопеция, нефролитиаз</p> <p>Peripheral neuropathy, complex partial seizures, blepharospasm, anemia, leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia, eosinophilia, hypokalemia, metabolic acidosis, bradycardia, Raynaud's syndrome, urticaria, Stevens–Johnson syndrome, alopecia, nephrolithiasis</p>

Известно, что фармакокинетика вальпроевой кислоты у детей до 1 года носит непредсказуемый характер. С учетом нежелательных реакций, таких как гипераммониемия, гепатотоксичность, применение вальпроата ограничено, и он не является препаратом выбора для лечения неонатальных приступов.

Описан случай применения вальпроевой кислоты у 2 доношенных детей. Первый ребенок в возрасте 21 нед получал вальпроевую кислоту внутривенно в дозе 10 мг/кг. Концентрация в сыворотке через 45 мин после введения достигла 41 мкг/мл, концентрация через 3 ч составила 33 мкг/мл. Второй ребенок получал вальпроевую кислоту также внутривенно в дозе 25 мг/кг, и ее концентрация в плазме составила 100 и 78 мкг/мл через 45 мин и 3 ч после начала лечения соответственно [5].

Карбамазепин. Блокирует потенциалзависимые натриевые каналы, вызывает ингибирование процесса возникновения разрядов нейронов, способствует стабилизации мембран нейронов, что приводит к снижению синаптического проведения импульсов. Препятствует повторному образованию натрийзависимых потенциалов действия в структуре деполяризованных нейронов. Уменьшает высвобождение глутамата. Нагрузочная доза – 10 мг/кг, поддерживающая доза – 5–7 мг/кг каждые 8 ч. Поддерживающая терапия начинается через 24 ч после введения нагрузочной дозы [33].

Топирамат. Механизм действия до конца не изучен. Блокирует натриевые каналы глутаматергических нейронов, предотвращая деполяризацию. Является агонистом ГАМКА-рецепторов [28, 39]. Выводится почками. Топирамат выпускается только в таблетированной форме. Новорожденным препарат вводят в виде приготовленной *ex tempore* суспензии (*per os* или через зонд). Нагрузочная доза – 5–10 мг/кг, поддерживающая доза – 1–5 мг/кг [11, 12].

Основные характеристики АЭП суммированы в таблице.

Значимые лекарственные взаимодействия. При назначении вальпроата в неонатологической практике неонатологам и педиатрам важно знать, что у этой категории пациентов часто в лечении применяются карбапенемы: меропенем, имипенем/циластатин, эртапенем, дорипенем. Эти препараты снижают концентрацию вальпроевой кислоты в крови и тем самым приводят к ухудшению контроля над судорогами. Карбапенемы уменьшают концентрацию вальпроата в плазме в течение 24 ч после введения примерно на 60 %. Эртапенем и меропенем оказывали большее влияние на концентрацию вальпроата в сыворотке, чем имипенем/циластатин. В случае совместного применения карбапенемов с вальпроатом необходимо увеличить дозу вальпроата либо перейти на другой АЭП. О механизме фармакологических взаимодействий между карбапенемами и вальпроевой кислотой данных недостаточно. Таким образом, следует избегать одновременного использования препа-

ратов этих классов, если это возможно [41]. Если избежать совместного назначения карбапенемов и вальпроата невозможно, следует контролировать концентрацию вальпроата в плазме [7, 16, 21].

Стоит помнить, что такие АЭП, как фенитоин и фенобарбитал, индуцируют активность нескольких ферментов печени, участвующих в метаболизме лекарств, что приводит к снижению концентрации в плазме и фармакологического эффекта препаратов, являющихся субстратами этих ферментов (например, тиагабин, вальпроат, ламотриджин и топирамат). Напротив, некоторые новые АЭП – габапентин, ламотриджин, леветирацетам, тиагабин, топирамат, вигабатрин и зонисамид – практически не вызывают изменения метаболизма других АЭП. Ингибирование фермента цитохрома P450 при приеме вальпроата приводит к увеличению концентрации ламотриджина и фенобарбитала в плазме. Наименьшее потенциальное взаимодействие связано с габапентином и леветирацетамом [25]. Однако их применение ограничено в детском возрасте (для габапентина (в качестве дополнительного препарата) это возраст младше 3 лет при резистентной форме эпилепсии) [2].

Учет возрастных особенностей фармакокинетики необходим при выборе пути введения, дозы и режима введения лекарственных препаратов. Необходимо учитывать постконцептуальный возраст, массу тела, ориентироваться на достижение терапевтических концентраций АЭП в крови, индикаторы достижения клинического эффекта. Сложность подбора дозы усугубляется динамическим изменением массы тела ребенка. При естественном наборе массы тела необходимо производить ежедневный перерасчет доз лекарственных препаратов на килограмм массы тела, корректировать назначения. Особенности фармакокинетики имеют разную выраженность у различных возрастных групп.

Таким образом, вариабельность фармакокинетических параметров в различных возрастных группах требует персонализации подхода, что может быть достигнуто такими средствами, как терапевтический лекарственный мониторинг. В случае длительной фармакотерапии, в том числе антиэпилептической, терапевтический лекарственный мониторинг может помочь корректировать режим дозирования для поддержания концентрации препарата в крови с учетом возможных изменений индивидуальных фармакокинетических параметров с ростом пациента [3, 9]. Рациональное использование АЭП требует знания их фармакокинетики, на которую могут влиять физиологические и патологические факторы.

Заключение

В настоящее время антиэпилептическая терапия в неонатологии сопряжена с целым рядом серьезных

проблем, которые связаны как с правильным выбором АЭП, так и с оптимальным режимом их применения.

Основную трудность при применении АЭП у недоношенных детей представляют измененная фармакокинетика [37], обусловленная незрелостью многих органов и систем организма, и дефицит данных клинических исследований по эффективности и безопасности АЭП у недоношенных детей в связи с уязвимостью этой категории пациентов, требующей терапевтического лекарственного мониторинга и участия специалистов из разных областей (неврологи, неонатологи, реаниматологи).

По причине того, что фармакокинетика у недоношенных детей нередко носит непредсказуемый характер, мало изучены побочные эффекты АЭП, фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия АЭП с другими лекарственными средствами. Проблемой является и отсутствие четких клинических рекомендаций (зарубежные неврологи предпочитают применять в терапии резистентных судорог топирамат и вальпроевую кислоту, а неонатологи — лидокаин и бензодиазепины [6]) по лечению неонатальных приступов различного генеза у недоношенных детей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Айкарди Ж., Бакс М., Гиллберг К. Заболевания нервной системы у детей. Пер. с англ. Под ред. А.А. Скоромца. М.: БИНОМ, 2013. 1036 с. [Aicardi J., Vax M., Gillberg C. Diseases of the nervous system in childhood. Transl. from Engl. by A.A. Skoromets. Moscow: BINOM, 2013. 1036 p. (In Russ.)].
2. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция к препарату Габапентин. [State register of medicines. Gabapentin package insert. (In Russ.)].
3. Сергиенко В.И., Джелифф Р., Бондарева И.Б. Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение. М.: Издательство РАМН, 2003. [Sergienko V.I., Jeliff R., Bondareva I.B. Applied pharmacokinetics: main provisions and clinical application. Moscow: Izdatelstvo RAMN, 2003. (In Russ.)].
4. Abend N.S., Gutierrez-Colina A.M., Monk H.M. et al. Levetiracetam for Treatment of Neonatal Seizures. *J Child Neurol* 2011;26(4):465–70. DOI: 10.1177/0883073810384263. PMID: 21233461.
5. Alfonso I., Alvarez L.A., Gilman J. et al. Intravenous valproate dosing in neonates. *J Child Neurol* 2000;15(12):827–9. DOI: 10.1177/088307380001501216. PMID:11198504
6. Bassan H., Bental Y., Shany E. et al. Neonatal seizures: dilemmas in workup and management. *Pediatr Neurol* 2008;38(6):415–21. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2008.03.003.
7. Berardi D., Clemente R., Finn B.C. et al. Not to forget interaction between meropenem and valproic acid. *Rev Med Chil* 2014;142(3):400–1. DOI: 10.4067/S0034-98872014000300019.
8. Büdi T., Tóth K., Nagy A. et al. Clinical significance of CYP2C9-status guided valproic acid therapy in children. *Epilepsia* 2015;56(6):849–55. DOI: 10.1111/epi.13011.
9. Cloyd J.C., Birnbaum A.K., Kreil R.L. Pharmacokinetics in infancy, childhood, and adolescence. The treatment of epilepsy: Principles and practice. Ed. by E. Wyllie. Baltimore, Philadelphia, London, Paris, Bangkok, Buenos Aires, Munich, Sydney, Tokyo, Wroclaw, 1997. Pp. 737–747.
10. Donovan M.D., Griffin B.T., Kharoshankaya L. et al. Pharmacotherapy for neonatal seizures: current knowledge and future perspectives. *Drugs* 2016;76(6):647–61. DOI: 10.1007/s40265-016-0554-7.
11. Filippi L., la Marca G., Fiorini P. et al. Topiramate concentrations in neonates treated with prolonged whole body hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy. *Epilepsia* 2009;50(11):2355–61. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02302.x.
12. Glass H.C., Poulin C., Shevell M.I. Topiramate for the treatment of neonatal seizures. *Pediatr Neurol* 2011;44(6):439–42. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2011.01.006.
13. Glass H.C., Kan J., Bonifacio S.L. et al. Neonatal seizures: treatment practices among term and preterm infants. *Pediatr Neurol* 2012;46(2):111–5. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2011.11.006.
14. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013;54(3):551–63. DOI: 10.1111/epi.12074.
15. Hellstrom-Westas L., Boylan G., Agren J. Systematic review of neonatal seizure management strategies provides guidance on anti-epileptic treatment. *Acta Paediatr* 2015;104(2):123–9. DOI: 10.1111/apa.12812.
16. Hellwig T.R., Onisk M.L., Chapman B.A. Potential interaction between valproic acid and doripenem. *Curr Drug Saf* 2011;6(1):54–8.
17. Jae W.S., Yun S.J., Kyungsoo P. et al. Experience and pharmacokinetics of Levetiracetam in Korean neonates with neonatal seizures. *Korean J Pediatr* 2017;60(2):50–4. DOI: 10.3345/kjp.2017.60.2.50.
18. Khan O., Cipriani C., Wright C. et al. Role of intravenous levetiracetam for acute seizure management in preterm neonates. *Pediatr Neurol* 2013;49(5):340–3. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.05.008.
19. Kohelet D., Shochat R., Lusky A. et al. Risk Factors for neonatal seizures in very low birthweight infants. *J Child Neurol* 2004;19:123–8. DOI: 10.1177/08830738040190020701.
20. Merhar S.L., Schibler K.R., Sherwin C.M. et al. Pharmacokinetics of levetiracetam in neonates with seizures. *J Pediatr* 2011;159(1):152–4. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.03.057.
21. Miranda Herrero M.C., Alcaraz Romero A.J., Escudero Vilaplana V. et al. Pharmacological interaction between valproic acid and carbapenem: what about levels in pediatrics? *Eur J Paediatr Neurol* 2015;19(2):155–61. DOI: 10.1016/j.ejpn.2014.12.010.
22. Mruk A.L., Garlitz K.L., Leung N.R. Levetiracetam in neonatal seizures: a review. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2015;20(2):76–89. DOI: 10.5863/1551-6776-20.2.76.
23. Pacifici G.M. Clinical pharmacology of phenobarbital in neonates: effects, metabolism and pharmacokinetics. *Curr Pediatr Rev* 2016;12(1):48–54.
24. Patsalos P.N., Berry D.J., Bourgeois B.F. et al. Antiepileptic drugs—best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE commission on therapeutic strategies. *Epilepsia* 2008;49(7):1239–76. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01561.x.

25. Patsalos P.N., Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2003;2(6):347–56.
26. Panayiotopoulos C.P., Chrysostomos P., International League against Epilepsy. The epilepsies: seizures, syndromes and management: based on the ILAE classifications and practice parameter guidelines. Bladon Medical Publishing, 2005.
27. Pina-Garza J.E., Nordli D.R.Jr., Rating D. et al. Adjunctive levetiracetam in infants and young children with refractory partial-onset seizures. *Epilepsia* 2009;50(5):1141–9. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01981.x.
28. Pressler R.M., Mangum B. Newly emerging therapies for neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med* 2013;18(4):216–23. DOI: 10.1016/j.siny.2013.04.005.
29. Ronen G.M., Penney S. The epidemiology of clinical neonatal seizures in Newfoundland, Canada: a five-year cohort study. *Neurology* 1995;38:518–9.
30. Saliba R.M., Annegers J.F., Mizrahi E.M. Incidence of clinical neonatal seizures. *Epilepsia* 1996;37:13.
31. Sandoval K.A. Infectious disease and pharmacology neonatology questions and controversies. Chapter 17. In: *Antiepileptic Drug Therapy in Neonates*. 2019. Pp. 207–226.
32. Scher M.S. Neonatal seizure classification: A fetal perspective concerning childhood epilepsy. *Epilepsy Res* 2006;70:41–57. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2005.11.020.
33. Singh B., Singh P., al Hifzi I. et al. Treatment of neonatal seizures with carbamazepine. *J Child Neurol* 1996;11(5):378–82. DOI: 10.1177/088307389601100506.
34. Shoemaker M.T., Rotenberg J.S. Levetiracetam for the treatment of neonatal seizures. *J Child Neurol* 2007;22(1):95–9. DOI: 10.1177/0883073807299973.
35. Steinberg A., Shalev R.S., Amir N. Valproic acid in neonatal status convulsivus. *Brain Dev* 1986;8(3):278–9.
36. Tebedge E.W. Moving on up? Phenobarbital vs. levetiracetam for first line treatment of neonatal seizures. The University of Texas at Austin College of Pharmacy, UT Health San Antonio, 2018. 18 p.
37. Tulloch J.K., Carr R.R., Ensom M.H. A systematic review of the pharmacokinetics of antiepileptic drugs in neonates with refractory seizures. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2012;17(1):31–44. DOI: 10.5863/1551-6776-17.1.31.
38. Van Rooij L.G., van den Broek M.P., Rademaker C.M. et al. Clinical management of seizures in newborns: diagnosis and treatment. *Paediatr Drugs* 2013;15(1):9–18. DOI: 10.1007/s40272-012-0005-1.
39. Vesoulis Z.A., Mathur A.M. Advances in management of neonatal seizures. *Indian J Pediatr* 2014;81(6):592–8. DOI: 10.1007/s12098-014-1457-9.
40. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. *Guidelines on Neonatal Seizures*. Geneva: World Health Organization, 2011.
41. Wu C.C., Pai T.Y., Hsiao F.Y. et al. The effect of different carbapenem antibiotics (ertapenem, imipenem/cilastatin, and meropenem) on serum valproic acid concentrations. *Ther Drug Monit* 2016;38(5):587–92. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000316.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.А. Ивжиц / M.A. Ivzhits: <https://orcid.org/0000-0002-0331-4916>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Трудности дифференциальной диагностики синдрома Гийена–Барре у детей. Разбор двух клинических случаев

А.С. Котов, Е.В. Мухина, А.В. Шаталин, М.В. Пантелеева, М.С. Бунак

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

Контакты: Алексей Сергеевич Котов alex-013@yandex.ru

Синдром Гийена–Барре – острое демиелинизирующее аутоиммунное заболевание, характеризующееся поражением периферической нервной системы и, как следствие, периферическим параличом, парестезией и/или болевым синдромом. Синдром Гийена–Барре является основной причиной острого периферического паралича, который может возникнуть в любом возрасте. Представлены 2 клинических случая периферического паралича у пациентов в возрасте 5 и 7 лет, требующие верификации диагноза.

Ключевые слова: синдром Гийена–Барре, периферический паралич

Для цитирования: Котов А.С., Мухина Е.В., Шаталин А.В. и др. Трудности дифференциальной диагностики синдрома Гийена–Барре у детей. Разбор двух клинических случаев. *Русский журнал детской неврологии* 2020;15(2):55–9.

DOI: 10.17650/2073-8803-2020-15-2-55-59



DIFFICULTIES OF DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF GUILLAIN–BARRÉ SYNDROME IN CHILDREN. THE DISCUSSION OF TWO CLINICAL CASES

A.S. Kotov, E.V. Mukhina, A.V. Shatalin, M.V. Panteleeva, M.S. Bunak

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

Guillain–Barré syndrome – an acute demyelinating autoimmune disease characterized by lesions of the peripheral nervous system and consequently peripheral paralysis, paresthesias and/or pain. Guillain–Barré syndrome is a predominant cause of acute flaccid paralysis, which may occur at any age. We present two clinical cases of flaccid paralysis with patients at the age of 7 and 5 years requiring verification of the diagnosis.

Key words: Guillain–Barré syndrome, peripheral paralysis

For citation: Kotov A.S., Mukhina E.V., Shatalin A.V. et al. Difficulties of differential diagnostics of Guillain–Barré syndrome in children. The discussion of two clinical cases. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology* 2020;15(2):55–9. (In Russ.).

Синдром Гийена–Барре (СГБ) – острое демиелинизирующее аутоиммунное заболевание, характеризующееся поражением периферической нервной системы и, как следствие, периферическим параличом, парестезией и/или болевым синдромом. СГБ является основной причиной острого периферического паралича, который может возникнуть в любом возрасте [1, 10]. В настоящее время достаточно подробно описаны клинические особенности данного синдрома и в педиатрической практике, но сравнения с течением заболевания у взрослых пациентов практически не проводилось. У детей при СГБ также преобладают жалобы на слабость в конечностях, парестезии и боли [5, 7], но, кроме того, достаточно распространены вегетативные дисфункции, такие как колебание артериального давления, тахи- и брадиаритмии, нарушение потоотделения [2, 8]. Серьезным осложнением СГБ

является стремительно развивающаяся дыхательная недостаточность, требующая немедленного перевода пациента на искусственную вентиляцию легких.

В тех случаях, когда в детском возрасте симптомы заболевания проявляются в течение 8 дней после предшествующей инфекции, в процесс вовлекаются черепные нервы, а при лабораторном обследовании отмечается повышение уровня белка в цереброспинальной жидкости >800 мг/л в течение 1-й недели, и стадия по Североамериканской шкале нарушений двигательных функций (табл. 1) критична, а также когда были отмечены респираторный дистресс-синдром и гипотония, можно прогнозировать необходимость в дальнейшей искусственной вентиляции легких [3, 6].

В детском возрасте клиническое течение СГБ чаще ассоциировано с вовлечением в патологический процесс черепных нервов и для заболевания свойственна

более острая форма дебюта, чем у взрослых. А частота встречаемости у детей паралича дыхательных мышц (в среднем 40 % случаев) и дизавтономии (20 % случаев) аналогична таковой у взрослых пациентов [9]. Следует отметить, что клинические характеристики СГБ в разных странах могут различаться в силу географического разнообразия и расовых различий [11], что следует учитывать при постановке диагноза.

Таблица 1. Североамериканская шкала нарушений двигательных функций по R. Hughes (2000)

Table 1. North American scale of motor impairments (R. Hughes, 2000)

Стадия Grade	Признаки Signs
0	Норма A healthy state
I	Минимальные двигательные расстройства, пациент способен бегать Minor motor impairments and capable of running
II	Способность проходить 10 м без поддержки (опоры), но невозможность бегать Able to walk 10 m without assistance (support) but unable to run
III	Способность проходить 10 м с поддержкой (опорой) Able to walk 10 m with assistance (support)
IV	Невозможность проходить 10 м с поддержкой или опорой (пациент прикован к постели или инвалидной коляске) Unable to walk 10 m with assistance or support (bedridden or chairbound)
V	Необходимость проведения искусственной вентиляции легких Requiring assisted ventilation
VI	Смерть Dead

В современной классификации СГБ выделяют следующие наиболее часто встречающиеся формы:

- острая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (является наиболее часто встречающейся формой СГБ в Северной Америке и Европе и составляет около 90 % всех случаев);
- аксональные формы СГБ: острая моторная аксональная невропатия и острая моторно-сенсорная аксональная невропатия;
- синдром Миллера—Фишера [4].

Современные авторы считают, что во многих из этих случаев положительный симптом Кернига и ригидность затылочных мышц стоит трактовать не как менингеальный синдром, а как проявление выраженного болевого синдрома вследствие воспали-

тельных процессов в спинномозговых корешках по типу радикулярных болей [1].

Учитывая особенности клинической картины СГБ, его в первую очередь следует дифференцировать с состояниями, которые могут приводить к развитию острого периферического тетрапареза, такими как поражение спинного мозга на уровне С4—Тh5, нервно-мышечных синапсов, генерализованное поражение корешков и периферических нервов, первично-мышечное поражение и электролитные нарушения, а также функциональные расстройства. Для точной дифференциальной диагностики целесообразно проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ), электронейромиографии, анализа спинномозговой жидкости, биохимического анализа крови, а именно определения уровней калия и креатинфосфокиназы, а также определения уровней трийодтиронина, тироксина, тиреотропного гормона, порфибилиногена, ревматоидного фактора и С-реактивного белка [1].

В качестве примера представляем собственные наблюдения 2 случаев.

Клинический случай 1

Пациент В., 7 лет. Начало заболевания 12 ноября 2017 г.: повышение температуры тела до субфебрильных значений, на протяжении 5 дней отмечались рвота, снижение аппетита, в связи с чем ребенок был госпитализирован в инфекционное отделение по месту жительства, где была проведена инфузионная, антибактериальная терапия с положительным эффектом. 19 ноября 2017 г. диспепсические расстройства возобновились, присоединился сильный абдоминальный болевой синдром. 26 ноября 2017 г. присоединилась неврологическая симптоматика: анизокория, диплопия, нарушение походки, снижение мышечного тонуса, в связи с чем было принято решение о госпитализации пациента в неврологическое отделение 3 декабря 2017 г.

На момент поступления в стационар в неврологическом статусе отмечались ригидность задней группы мышц шеи (3 пальца), сомнительный средний симптом Брудзинского, болезненность точек выхода тройничного нерва, снижение мышечной силы преимущественно в дистальных отделах нижних конечностей, гипотония, анизорефлексия в верхних конечностях больше слева, арефлексия нижних конечностей (III стадия по Североамериканской шкале нарушений двигательных функций) и задержка мочеиспускания.

Неврологическая картина, наблюдаемая у пациента, напоминает одну из редких форм полирадикулоневритов — так называемый первичный инфекционный полирадикулоневрит, отличающийся наличием синдрома менингомиелополирадикулоневрита: возникновением патологических рефлексов, тазовыми нарушениями по центральному типу, увеличением в ликворе не только уровня белка, но и цитоза. В остальном клиническая

картина идентична таковой при СГБ. Такая форма была описана М.С. Маргулисом еще в 1939 г.: в оригинальной монографии автор объяснял «преобладание в клинике двигательных расстройств более значительным поражением передних корешков по сравнению с задними». В настоящее время эта «авторская» клиническая форма воспалительной невропатии представляет лишь исторический интерес.

Данные лабораторных анализов (клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи) были в пределах нормы. Исключены вирус иммунодефицита человека, сифилис, гепатиты. Анализ спинномозговой жидкости от 4 декабря 2017 г.: белок 0,590 г/л, цитоз 207/3 в 1 кл, лимфоциты 69 %, моноциты 31 %, реакция Панди слабоположительная. Исследование от 16 декабря 2017 г.: белок 0,694 г/л, цитоз 11/3 в 1 кл, лимфоциты 4 %, моноциты 7 %, реакция Панди слабоположительная. Примечательно, что при анализе данных ликворограммы в динамике нарастание уровня белка коррелировало с нарастанием тяжести объективных неврологических расстройств, что соответствует динамике клинического острой воспалительной демиелинизирующей полирадикулоневропатии. До появления выраженной неврологической симптоматики ряд нарушений функций организма напоминал развернутую клинику инфекционного процесса, имеющего быстрое прогрессирующее течение без ответа на неспецифическую патогенетическую терапию. Инструментальная диагностика, описанная ниже, позволила уточнить характер патологического процесса, однако до проведения указанных исследований в качестве рабочей гипотезы рассматривался энцефаломиелополирадикулоневрит, и пациенту была назначена пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 250 мг/сут, на фоне которой наблюдалось значительное улучшение двигательной функции и уменьшение выраженности болевого синдрома.

4 декабря 2017 г. пациенту было проведена МРТ нижнегрудного и поясничного отдела позвоночника, выявившая интактность структур конского хвоста на нативных магнитно-резонансных томограммах; при этом после внутривенного введения контрастного вещества отмечалось патологическое его накопление нитями конского хвоста практически на всем протяжении, более четко определяемое на серии аксиальных изображений (рис. 1). МРТ спинного мозга от 17 декабря 2017 г. не выявила выраженной динамики патологических изменений (рис. 2).

По данным стимуляционной электромиографии от 10 декабря 2017 г. отмечались значительные аксональные нарушения функции проведения по моторным волокнам большеберцового нерва с 2 сторон и малоберцового нерва слева. Скорость распространения возбуждения во всех случаях в пределах нормы, а F-волны большеберцового нерва значительно нарушены. По данным исследования мотосенсорной функции срединного и лучевого нервов



Рис. 1. Магнитно-резонансная томография спинного мозга пациента В. (от 04.12.2017). Постконтрастные T1-взвешенные изображения. Отмечается накопление контрастного вещества нитями конского хвоста
Fig. 1. Patient V. Magnetic resonance imaging of the spine (dated 04.12.2017). Post-contrast T1-weighted images show accumulation of contrast agent by the cauda equina

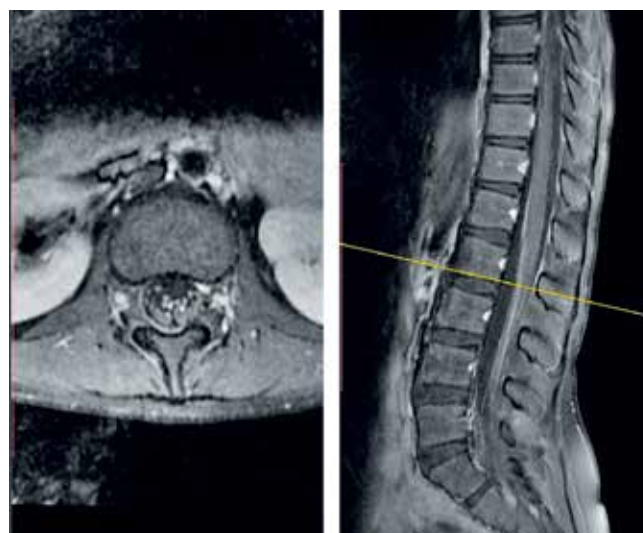


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография спинного мозга пациента В. (от 17.12.2017). Постконтрастные T1-взвешенные изображения. Отмечается накопление контрастного вещества нитями конского хвоста
Fig. 2. Patient V. Magnetic resonance imaging of the spine (dated 17.12.2017). Post-contrast T1-weighted images show accumulation of contrast agent by the cauda equina

справа выявлены аксональные нарушения без признаков демиелинизации. Мотосенсорный полинейропатический синдром конечностей преимущественно аксонального типа. Указанные изменения электронейромиограммы позволили предполагать аксональное поражение периферического нервного волокна, отличающееся более неблагоприятным течением и несколько худшим прогнозом [1].

Учитывая данные всех лабораторных методов исследования, особенности анамнеза и клинической картины

заболевания, с нарастанием выраженности полинейропатического синдрома, получением большего количества данных электронейромиографии и МРТ было принято решение о проведении курса терапии препаратом внутривенного иммуноглобулина в дозе 50 мл/сут длительностью 5 дней. На фоне терапии у пациента В. отмечалась положительная динамика в виде исчезновения менингеальной симптоматики, увеличения мышечной силы, восстановления живости и симметричности рефлексов с рук; коленные и ахилловы рефлексы вызывались, но были резко снижены и быстро истощались. Проводимая терапия позволила устранить главный субъективный симптом — выраженные болевые ощущения, редукция которых, по мнению родителей пациента, существенно улучшила общее состояние ребенка и позволила вернуть ему привычный объем движений, ускорив выздоровление.

Клинический случай 2

Пациент Г., 5 лет. 12 февраля 2018 г. после перенесенной острой респираторно-вирусной инфекции отмечено прогрессивное ухудшение состояния, появились кожные высыпания по типу крапивницы, далее присоединились боли в животе, вялость, отказ от еды, боли, слабость в ногах. 13 февраля 2018 г. слабость в ногах усилилась. С вышеизложенными жалобами родители пациента обратились к педиатру по месту жительства, и ребенок был госпитализирован. Проведены анализ ликвора (белок 1 г/л, цитоз 6 клеток в 1 мкл, реакция Панди положительная) и общий анализ крови, показавший лейкоцитоз, в биохимическом анализе крови — повышение уровня печеночных ферментов. Проводилась антибактериальная, инфузионная и симптоматическая терапия — без положительного эффекта, что и послужило причиной перевода пациента в детское неврологическое отделение ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» 15 февраля 2018 г.

На момент поступления в стационар в неврологическом статусе отмечались осиплость голоса, ограничение объема активных движений (больше в проксимальных отделах конечностей), мышечная гипотония, арефлексия. Пациент ощущал выраженную боль при движениях в нижних конечностях, при пальпации мышц бедер и голени. Присвоена IV стадия по Североамериканской шкале нарушений двигательных функций.

По данным лабораторных анализов в гемограмме — стойкий лейкоцитоз $21,3-28,5 \times 10^9/\text{л}$, также в крови были выявлены волчаночный антикоагулянт, повышение уровней С-реактивного белка и ревматоидного фактора. Исключены вирус иммунодефицита человека, сифилис, гепатиты. Также обращает на себя внимание динамика ликворограммы (табл. 2) и биохимического анализа крови (табл. 3) с повышением уровней печеночных ферментов и креатинфосфокиназы. Подобная лабораторная динамика течения заболевания не всегда объясняет развитие

острой воспалительной демиелинизирующей полирадикулоневропатии и требует проведения дифференциальной диагностики с вторичными инфекционными нарушениями. Повышение уровня печеночных ферментов и креатинфосфокиназы может свидетельствовать о дебюте на фоне инфекционного заболевания миопатии, входящей в перечень дифференциально-диагностического поиска.

Таблица 2. Динамика ликворограммы

Table 2. Dynamics of cerebrospinal fluid cell count

Дата Date	Белок, г/л Protein, g/L	Цитоз, клеток в 1 мкл Cell count, cells/ μL
13.02.2018	1,0	6
16.02.2018	0,627	15
24.02.2018	0,767	56

Таблица 3. Динамика биохимического анализа крови

Table 3. Dynamics of liver function tests

Дата Date	Креатинфосфокиназа Creatine phosphokinase	Аланинаминотрансфераза Alanine aminotransferase	Аспартатаминотрансфераза Aspartate aminotransferase
16.02.2018	294	104	59
19.02.2018	114	11	26

Вопрос о происхождении неврологических расстройств в сложных дифференциальных случаях разрешается с помощью МРТ. На нативных магнитно-резонансных томограммах спинного мозга структуры конского хвоста были интактны, однако после внутривенного введения контрастного вещества, как и в предыдущем случае, отмечалось патологическое его накопление нитями конского хвоста практически на всем протяжении, более четко определяемое на серии аксиальных изображений (рис. 3).

По данным стимуляционной электромиографии от 26 февраля 2018 г. обнаруживались выраженные нарушения проведения по моторным волокнам срединного и большеберцового нервов с признаками аксоно- и миелопатии. Моторная скорость распространения возбуждения по срединному нерву снижена до 19,4 м/с, по большеберцовому нерву — до 19 м/с. Также зарегистрирован полный блок проведения по сенсорным волокнам срединного нерва. Полученные нейрофизиологические данные могут укладываться в картину, вероятнее всего, острого мотосенсорного полинейропатического синдрома конечностей со значительными признаками аксонально-демиелинизирующего поражения.

После проведенного курса лечения иммуноглобулином в течение 5 дней у пациента Г. отмечалась положительная

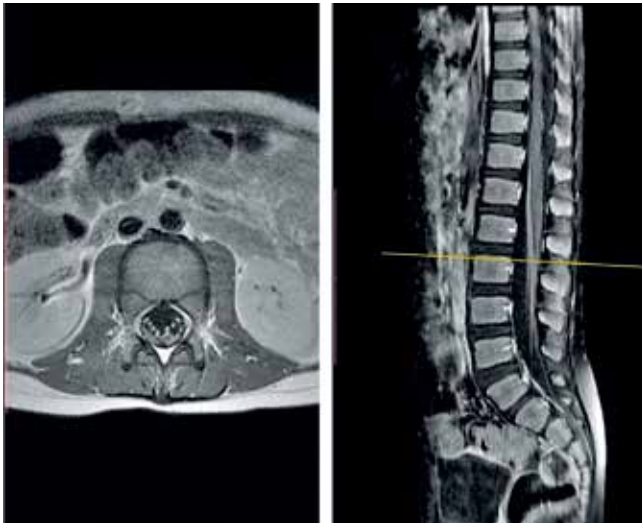


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография спинного мозга пациента Г. (от 24.02.2018). Постконтрастные T1-взвешенные изображения. Отмечается накопление контрастного вещества нитями конского хвоста
Fig. 3. Patient G. Magnetic resonance imaging of the spine (dated 24.02.2018). Post-contrast T1-weighted images show accumulation of contrast agent by the cauda equina

динамика в виде повышения двигательной активности и силы мышц в конечностях. В последующие несколько дней наступило драматическое улучшение двигательных и сенсорных нарушений, которое не потребовало назначения поддерживающей терапии иммуносупрессорами. В настоящее время продолжается катамнестическое наблюдение за пациентом.

Несмотря на то, что СГБ является основной причиной острого периферического паралича, его диагностика, в том числе и дифференциальная, нередко вызывает большие затруднения. Целый ряд факторов, таких как атипичное течение заболевания, недостаточная материальная база медицинского учреждения, не позволяющая провести весь спектр необходимых обследований в полном объеме для более точной верификации диагноза, а также течение процесса под маской инфекционного заболевания, требует более тщательной оценки неврологического статуса и объективизации обнаруживаемых нарушений. В рассмотренных случаях, несмотря на тщательность клинического, инструментального и лабораторного обследований, диагноз пациентов все равно остается дискутабельным.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пирадов М.А., Супонева Н.А. Синдром Гийена–Барре: диагностика и лечение. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 208 с. [Piradov M.A., Suponeva N.A. Guillain–Barré syndrome: diagnosis and treatment. Moscow: MEDpress-inform, 2011. 208 p. (In Russ.)].
2. Dimario F.J.Jr., Edwards C. Autonomic dysfunction in childhood Guillain–Barré syndrome. J Child Neurol 2012;27:581–6. DOI: 10.1177/0883073811420872.
3. Hu M.H., Chen C.M., Lin K.L. et al. Risk factors of respiratory failure in children with Guillain–Barré syndrome. Pediatr Neonatol 2012;53:295–9. DOI: 10.1016/j.pedneo.2012.07.003.
4. Hughes R.A., Cornblath D.R. Guillain–Barré syndrome. Lancet 2005;366(9497):1653–66. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67665-9.
5. Lee J.H., Sung I.Y., Rew I.S. Clinical presentation and prognosis of childhood Guillain–Barré syndrome. J Paediatr Child Health 2008;44:449–54. DOI: 10.1111/j.1440-1754.2008.01325.x.
6. Rantala H., Uhari M., Cherry J.D., Shields W.D. Risk factors of respiratory failure in children with Guillain–Barré syndrome. Pediatr Neurol 1995;13:289–92.
7. Ryan M.M. Guillain–Barré syndrome in childhood. J Paediatr Child Health 2005;41:237–41.
8. Samadi M., Kazemi B., Golzari Oskoui S., Barzegar M. Assessment of autonomic dysfunction in childhood Guillain–Barré syndrome. J Cardiovasc Thorac Res 2013;5:81–5. DOI: 10.5681/jcvtr.2013.018
9. Sarada C., Tharakan J.K., Nair M. Guillain–Barré syndrome. A prospective clinical study in 25 children and comparison with adults. Ann Trop Paediatr 1994;14:281–6.
10. Van den Berg B., Walgaard C., Drenthen J. et al. Guillain–Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. Nat Rev Neurol 2014;10:469–82. DOI: 10.1038/nrneurol.2014.121.
11. Wu X., Shen D., Li T. et al. Distinct clinical characteristics of pediatric Guillain–Barré syndrome: a comparative study between children and adults in Northeast China. PLoS One 2016;11(3):e0151611. DOI:10.1371/journal.pone.0151611.

ORCID авторов / ORCID of authors

A.C. Котов / A.S. Kotov: <https://orcid.org/0000-0003-2988-5706>
 E.B. Мухина / E.V. Mukhina: <https://orcid.org/0000-0002-8145-7023>
 A.B. Шаталин / A.V. Shatalin: <https://orcid.org/0000-0003-1169-5437>
 M.B. Пантелеева / M.V. Panteleeva: <https://orcid.org/0000-0002-4099-8202>
 M.C. Бунак / M.S. Bunak: <https://orcid.org/0000-0001-6436-0249>

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

Соблюдение прав пациентов. Родители пациентов подписали информированное согласие на публикацию их данных.
Compliance with patient rights. There is given the parental informed consent to the publication of child's data.

Статья поступила: 06.06.2018. **Принята к публикации:** 18.01.2020.
Article submitted: 06.06.2018. **Accepted for publication:** 18.01.2020.

Болезнь Гоше II типа (описание клинического случая)

Д.Р. Шагиева¹, Р.В. Магжанов², А.Р. Рахматуллин², Е.В. Сайфуллина², Р.Г. Мусин³

¹ГБУЗ РБ «Детская поликлиника №4»; Россия, Республика Башкортостан, 450068 Уфа, ул. Орджоникидзе, 15;

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»; Россия, Республика Башкортостан, 450076 Уфа, ул. Заки Валиди, 32;

³Детский центр психоневрологии и эпилептологии ГБУЗ РДКБ; Россия, Республика Башкортостан, 450009 Уфа, ул. Тихорецкая, 10

Контакты: Дилара Раисовна Шагиева shagievadilara@yandex.ru

В статье приводится описание редкого клинического случая болезни Гоше, подтвержденной молекулярно-генетическим анализом, у девочки 5 мес. В представленном случае имел место дебют лизосомной болезни накопления, сопровождавшийся изменениями в клиническом анализе крови (анемия, тромбоцитопения), гепатоспленомегалией, врожденными пороками развития (открытый артериальный проток, открытое овальное окно) и тяжелым неврологическим дефицитом.

Ключевые слова: болезнь Гоше, гепатоспленомегалия, глюкоцереброзидаза

Для цитирования: Шагиева Д.Р., Магжанов Р.В., Рахматуллин А.Р. и др. Болезнь Гоше II типа (описание клинического случая). Русский журнал детской неврологии 2020;15(2):60–4.

DOI: 10.17650/2073-8803-2020-15-2-60-64



GAUCHER DISEASE TYPE 2 (CASE REPORT)

D.R. Shagieva¹, R.V. Magzhanov², A.R. Rakhmatullin², E.V. Sayfullina², R.G. Musin³

¹Children Clinic No. 4; 15 Ordzhonikidze St., Ufa 450068, Republic of Bashkortostan, Russia;

²Bashkir State Medical University; Russia, 32 Zaki Validi St., Ufa 450076, Republic of Bashkortostan, Russia;

³Children Center for Psychoneurology and Epileptology, Republican Children Clinical Hospital; 10 Tikhoretskaya St., Ufa 450009, Republic of Bashkortostan, Russia

The article describes a rare clinical case of Gaucher disease in a 5 month old girl, confirmed by molecular genetic analysis. In the presented clinical case, there is an onset of lysosomal accumulation disease, which is accompanied by changes in the clinical analysis of blood (anemia, thrombocytopenia), hepatosplenomegaly, congenital malformations (open arterial duct, open oval window) and severe neurologic deficit.

Key words: Gaucher disease, hepatosplenomegaly, glucocerebrosidase

For citation: Shagieva D.R., Magzhanov R.V., Rakhmatullin A.R. et al. Gaucher disease type 2 (case report). Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2020;15(2):60–4. (In Russ.).

Болезнь Гоше относится к группе лизосомных болезней накопления. Заболевание развивается вследствие недостаточности фермента глюкоцереброзидазы, что приводит к накоплению глюкоцереброзидов с поражением печени, селезенки, лимфатических узлов, а при церебральных формах — и головного мозга. Болезнь Гоше наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Различают 3 типа болезни Гоше: I — нейронапатический тип (нет неврологической симптоматики); II — инфантильный, или острый нейронапатический, тип; III — подострый нейронапатический тип [2].

Болезнь Гоше II типа встречается крайне редко, ее распространенность на территории Российской Федерации составляет около 1–5 % от общего числа случаев заболевания. Среди пациентов с нейронапатиче-

ской формой отмечено преобладание лиц женского пола, среди которых преобладали северокавказские и тюркские (турки, башкиры, азербайджанцы) этносы [4, 6].

При болезни Гоше II типа отмечается ранний дебют заболевания вследствие прогрессирующей задержки психомоторного развития, гепатоспленомегалии, гематологических нарушений. Основным симптомокомплекс приходится на первые 6 мес жизни, по мере прогрессирования заболевания отмечаются спастичность с ретракцией шеи, глазодвигательные нарушения с развитием сходящегося косоглазия, тризм, гиперрефлексия, положительные патологические рефлексии, нарушение глотания, осложняющиеся аспирационной пневмонией, что нередко приводит к летальному

исходу. На поздних стадиях болезни возникают тонико-клонические судорожные приступы, резистентные к противосудорожной терапии. Течение заболевания быстро прогрессирующее, с летальным исходом на 1–2-м году жизни [1, 3, 5].

В качестве примера представляем наблюдаемый нами клинический случай.

Клинический случай

Пациентка К. 6 февраля 2018 г. в возрасте 5 мес поступила в неврологическое отделение №1 Детского центра психоневрологии и эпилептологии ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» г. Уфы с жалобами (со слов матери) на вынужденную позу с запрокидыванием головы, общую слабость, задержку психомоторного развития, снижение аппетита, низкую прибавку массы тела.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне плацентарных нарушений, маловодия, задержки внутриутробного развития плода II степени, общеравномерно суженного таза I степени. Роды срочные, на сроке 38 нед гестации, на фоне амниотомии, тугого обвития пуповины вокруг шеи. При рождении масса тела 1950 г, оценка по шкале Апгар 7–8 баллов. К груди приложена сразу после родов. Субтирность кожных покровов на 2–3-и сутки жизни. Вакцинация БЦЖ (*bacillus Calmette–Guerin*) проведена в родильном доме. Выписана на 5-е сутки с диагнозом: задержка внутриутробного развития, гипотрофия II степени. С рождения находилась на смешанном вскармливании.

Родители девочки не родственники. Возраст матери и отца на момент родов – 24 года, по национальности башкиры. Мать находится в отпуске по уходу за ребенком, отец военный. Наследственный анамнез: у матери очаговая алопеция (наследование по материнской линии).

Анамнез заболевания. Больна с рождения. В возрасте 3 мес при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости впервые выявлена гепатоспленомегалия. Находилась на лечении в хирургическом отделении ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» г. Уфы по поводу гемангиомы грудной клетки. Дважды в январе 2018 г. находилась на стационарном лечении в инфекционном отделении ГБУЗ «Городская инфекционная больница» г. Стерлитамака по поводу кишечной инфекции. Перенесла острый бронхит.

Ухудшение состояния ребенка в виде запрокидывания головы назад с формированием позы опистотонуса, сходящегося косоглазия, отсутствия прибавки массы тела, неустойчивого стула отмечено в 4 мес жизни. Состояние пациентки при поступлении в неврологическое отделение №1 тяжелое. Кожные покровы бледные, сухие, гемангиома в области грудной клетки справа размерами 2,5 × 2,5 см. Подкожно-жировой слой слабо развит. Зев слегка гиперемирован. Аускультативно в легких жесткое дыхание, проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца рит-

мичные, приглушены. Живот мягкий, увеличен в объеме, не вздут. Печень +3 см, выступает из-под реберной дуги, плотноэластической консистенции, край ровный, умеренно закруглен, селезенка +4 см, плотноэластической консистенции при пальпации. Стул однородной консистенции, желтого цвета. Мочиспускание свободное.

Неврологический статус на момент поступления. Сознание ясное, реакция на осмотр вялая. Окружность головы 40 см. Большой родничок размерами 3 × 3 см, не выбухает, несколько напряжен. Зрачки D = S, реакция на свет положительная. Сходящееся косоглазие, постоянное. Сосет вяло. Голова запрокинута назад. Лежит на боку. Тонус мышц конечностей повышен, D = S. Сухожильные рефлексы D = S, средней живости. Рефлекс Бабинского положительный с обеих сторон. Ригидность мышц затылка сохранена. Симптом Кернига отрицательный.

22 февраля 2018 г. состояние пациентки с резко отрицательной динамикой: возникли апноэ, бульбарные нарушения, генерализованные судороги; девочка переведена в реанимационное отделение. Состояние при поступлении в отделение анестезиологии и реанимации №3 крайне тяжелое, обусловлено неврологическим дефицитом, дыхательной недостаточностью III степени по центральному типу. Проведены реанимационные мероприятия, ребенок переведен на искусственную вентиляцию легких с медикаментозной седацией тиопенталом натрия (рис. 1).



Рис. 1. Пациентка К. в возрасте 5 мес. Диагноз: болезнь Гоше II типа
 Fig. 1. Patient K. at the age of 5 months. Diagnosis: Gaucher disease type 2

Объективный осмотр на момент поступления в отделение анестезиологии и реанимации №3. Кожные покровы бледные, пастозные. Видимые слизистые оболочки влажные. Проводилась искусственная вентиляция легких в принудительном режиме, попыток самостоятельного дыхания не было. Рефлексы с бифуркации трахеи резко снижены. Аускультативно в легких дыхание проводится по всем полям, жесткое, проводные хрипы. При санации трахеобронхиального дерева отмечено умеренное количество слизисто-гнойного отделяемого. Гемодинамика относительно стабильная, умеренная тахикардия. Сердечные тоны приглушены, ритм правильный. Живот мягкий, вздут. Печень +5 см, выступает из-под реберной дуги, плотноэластической консистенции, край ровный, умеренно закруглен, селезенка 7 × 3 см, плотноэластической консистенции при пальпации. Стул самостоятельный, мочу выделяет по катетеру, темп диуреза адекватный.

Уровень сознания — кома II степени, медикаментозно седатирована тиопенталом натрия. На осмотр не реагирует, глаза не открывает. На болевой раздражитель реакция в виде некоординированных мышечных сокращений. Зрачки D = S, умеренно расширены, фотореакция угнетена. Оценка по шкале комы Глазго 4–5 баллов. Большой родничок 3 × 3 см, не выбухает, напряжен. Судорог нет. Сухожильные рефлексы D = S, резко угнетены. Сохраняется субфебрилитет. Кормление по назогастральному зонду усваивает.

Результаты обследования. Общий анализ крови (05.03.2018): тромбоцитопения до $78 \times 10^9/\text{л}$, анемия средней степени (гемоглобин 77 г/л, эритроциты $2,92 \times 10^{12}/\text{л}$), в остальном без отклонений от нормы. Биохимический анализ крови (01.03.2018): повышение уровней аспаратаминотрансферазы (139 ед/л), лактатдегидрогеназы (844 ед/л), Na (143 ммоль/л), Ca (1,95 ммоль/л) и снижение уровня глюкозы (2,11 ммоль/л), другие маркеры холестаза, цитолиза, печеночно-клеточной недостаточности не изменены. Общий анализ мочи в пределах нормы. Кислотно-щелочное состояние (05.03.2018): pH 7,519; $p\text{CO}_2$ 4,4; $p\text{O}_2$ 43,3; лактат 4,1; BE 13,7 ммоль/л. Иммунограмма (01.03.2018): показатели иммунного ответа указывают на острый воспалительный процесс. Клинический анализ спинномозговой жидкости (08.02.2018) — без патологии.

Полимеразная цепная реакция крови на цитомегаловирусную инфекцию (18.02.2018): обнаружены специфические фрагменты дезоксирибонуклеиновой кислоты Cytomegalovirus. Иммуноферментный анализ на цитомегаловирус (08.02.2018): IgM в «серой зоне», не исключается цитомегаловирусная инфекция. Анализ кала на флору (12.02.2018) — выделен *S. aureus*.

Ультразвуковое исследование брюшной полости (27.02.2018): сохраняется спленомегалия, селезенка размером 7,8 × 3,0 см, увеличена (+2,8 см), несколько смещена кпереди. Печень средней эхогенности, сосудистый рисунок усилен.

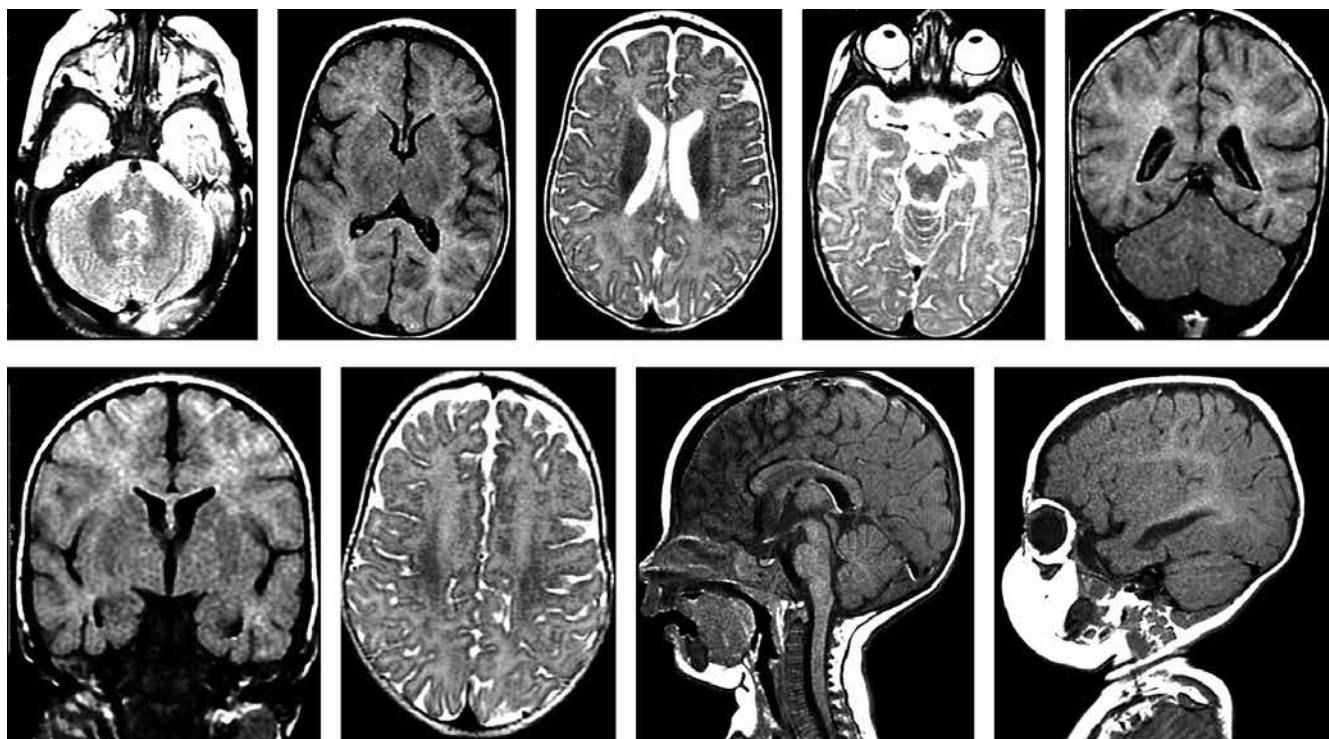


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациентки К. (от 07.12.2018)

Fig. 2. Patient K. Magnetic resonance image of the brain (dated 07.12.2018)

При нейросонографии очаговых изменений головного мозга не выявлено. Проведена магнитно-резонансная томография головного мозга (07.12.2018) с целью исключения объемного образования: картина гипоксически-ишемического поражения вещества головного мозга. Данных, указывающих на объемное образование головного мозга, не выявлено (рис. 2). Электрокардиография: папиллярный синдром. Электроэнцефалографическое исследование: снижение биоэлектрической активности головного мозга. Эхокардиография: открытый артериальный проток, открытое овальное окно. В области бифуркации диастолический поток шириной 2,7 мм. Рентгенография органов грудной клетки (09.02.2018): картина бронхита с obstructивным синдромом; при исследовании 02.03.2018 — положительная динамика за счет уменьшения отека легкого.

В марте 2018 г. в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» в лаборатории наследственных болезней обмена веществ (г. Москва) проведена энзимодиагностика активности лизосомных ферментов, выявлено снижение активности бета-глюкоцереброзидазы до 0,38 мкМ/л/ч (норма 1,5–2,5 мкМ/л/ч) и повышение активности хитотриозидазы до 2202 нМ/мл/ч (норма 2,5–100,0 нМ/мл/ч). На основании биохимических данных диагноз болезни Гоше подтвержден. 17 мая 2018 г. методом прямого автоматического секвенирования проведен частичный анализ гена GBA (NM_001005741.2) родителей девочки, выявивший, что мать является носителем мутации ResNciI (p.L483P-p.A456P-p.V460V), а отец — носителем мутации p.L483P(SM870010).

Пациентка консультирована специалистами, со следующими заключениями:

- офтальмолог: частичная атрофия зрительных нервов, ангиопатия, сходящееся косоглазие;
- ортопед: синдром короткой шеи, дисфункция шейного отдела;
- логопед: задержка доречевого развития;
- инфекционист: бактериальная инфекция неуточненная (энтероколит, бронхит), белково-энергетическая недостаточность, вторичная гиполактазия, дисбиоз кишечника;
- гастроэнтеролог: гипотрофия II степени, не исключается вторичная гиполактазия, наследственное нарушение обмена веществ;
- главный детский пульмонолог Министерства здравоохранения Республики Башкортостан: генерализованная вирусно-бактериальная инфекция (энтероколит, бронхит), цитомегаловирусная инфекция, грубое органическое поражение центральной нервной системы, лактазная недостаточность.

Лечение. В связи с лихорадкой пациентка получала антибактериальную терапию (азитромицин, цефтазидим, метронидазол, цефотаксим, имипенем + циластатин натрия), противосудорожную (вальпроевая кислота в сиропе 75 мг/сут внутрь) с последующей отменой в связи с тромбоцитопенией, а также синдромально-симптоматическую терапию. В связи со снижением уровня гемоглобина до 77 г/л, эритроцитов до $2,92 \times 10^{12}/л$, с учетом тяжести общего состояния проведена однократно трансфузия лейкофильтрованной эритроцитарной массы. Летальный исход ребенка в марте 2018 г. в возрасте 6 мес.

В представленном клиническом случае отмечен дебют лизосомной болезни накопления, сопровождавшийся изменениями в клиническом анализе крови (анемия, тромбоцитопения), гепатоспленомегалией, врожденными пороками развития (открытый артериальный проток, открытое овальное окно) и тяжелым неврологическим дефицитом.

По результатам клинического, лабораторно-инструментального обследования, молекулярно-генетического анализа был установлен клинический диагноз: основной — болезнь Гоше, тип II (острый нейропатический), раннее органическое поражение центральной нервной системы, спастический тетрапарез, опистотонус, бульбарные нарушения, сходящееся косоглазие, регресс двигательного и физического развития; осложнения: симптоматические эпилептические приступы, отек головного мозга, кома II степени, полиорганная недостаточность (церебральная, дыхательная, сердечно-сосудистая); сопутствующие заболевания: генерализованная бактериально-вирусная инфекция, анемия III степени, смешанного генеза, гипотрофия II степени, гипоиммунное состояние, частичная атрофия зрительных нервов, ангиопатия сетчатки, врожденный порок сердца (открытый артериальный проток, открытое овальное окно), гемангиома в области грудной клетки справа, вторичная гиполактазия.

Сложность клинического случая заключается в том, что у девочки имело место редкое заболевание, диагностика которого возможна только в специализированных центрах.

В заключение хотелось бы отметить, что диагноз болезни Гоше II типа следует заподозрить, если у пациента выявлена прогрессирующая неврологическая симптоматика в сочетании с гепатоспленомегалией, гематологическими изменениями в виде тромбоцитопении, анемии и лейкопении, а также ранний дебют заболевания [2].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Баразбаева А.А., Малкова Т.В., Фатуллаева З.Л. и др. Клинический случай пациента с болезнью Гоше. Вестник КазНМУ 2017;(1):181. [Barazbaeva A.A., Malkova T.V., Fatullaeva Z.L. et al. Gaucher disease: case report. Vestnik KazNMU = Kazakh National Medical University 2017;(1):181. (In Russ.)].
2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Гундобина О.С. и др. Ведение детей с болезнью Гоше. Современные клинические рекомендации. Педиатрическая фармакология 2016;13(3):245. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Gundobina O.S. et al. Management of Gaucher disease in children. Current clinical guidelines. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology* 2016;13(3):245. (In Russ.)].
3. Гундобина О.С. Болезнь Гоше. Поли-клиника 2006;(4):32–6. [Gundobina O.S. Gaucher disease. *Poliklinika = Polyclinic* 2006;(4):32–6. (In Russ.)].
4. Мовсисян Г.Б., Гундобина О.С., Намазова-Баранова Л.С. и др. Демографическая и клинико-генетическая характеристика детей с болезнью Гоше в Российской Федерации: данные педиатрического регистра. Педиатрическая фармакология 2016;13(4):358–60. [Movsisyan G.B., Gundobina O.S., Namazova-Baranova L.S. et al. Demographic, clinical, and genetic characteristics of children with Gaucher disease in the Russian Federation: data from the pediatric registry. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology* 2016;13(4):358–60. (In Russ.)].
5. Di Rocco M., Andria G., Deodato F. et al. Early diagnosis of Gaucher disease in pediatric patients: proposal for a diagnostic algorithm. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(11):1905–9. DOI: 10.1002/pbc.25165.
6. Vellodi A., Bembi B., de Villemeur T.B. et al. Management of neuronopathic Gaucher disease: a European consensus. *J Inherit Metab Dis* 2001;24(3):319–27.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.Р. Шагиева / D.R. Shagieva: <https://orcid.org/0000-0002-4815-2068>

Благодарности. Коллектив авторов выражает благодарность заведующей лабораторией наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» д.м.н., проф. Е.Ю. Захаровой и ведущему научному сотруднику, к.б.н. Г.В. Байдаковой.

Acknowledgment. The authors are grateful to E.Yu. Zakharova, MD, Professor, Head of the Laboratory of Hereditary Metabolic Diseases, Research Centre of Medical Genetics, and G.V. Baydakova, PhD, Leading Researcher.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Информированное согласие. Родители пациентки подписали информированное согласие на публикацию ее данных.

Informed consent. There is given the parental informed consent to the publication of child's data.

История современной эпилептологии в России: 20 лет руководству «Эпилептология детского возраста»

В этом году исполнилось 20 лет становлению в России современной эпилептологии как клинической дисциплины. Начало положило издание в 2000 г. руководства для врачей «Эпилептология детского возраста» под редакцией проф. А.С. Петрухина. В этом руководстве эпилептические синдромы впервые были классифицированы согласно Международной классификации эпилептических приступов и форм эпилепсии, утвержденной ILAE, и приведены протоколы лечения различных форм эпилепсии у детей и взрослых, которыми в настоящее время пользуются врачи в нашей стране. Необходимо отметить, что выбор базового препарата по форме эпилепсии и принципы комбинированной терапии также в нашей стране впервые внедрялись проф. А.С. Петрухиным и проф. К.Ю. Мухиным, которым принадлежит эта идея.

Эпилепсия в России изучалась А.Я. Кожевниковым и В.М. Бехтеревым, но во второй половине XX века это заболевание стало предметом интереса в большей степени психиатров и у неврологов отошло на второй план. Лидером эпилептологии во 2-й половине XX века в СССР, несомненно, являлся член-корреспондент РАН, проф. В.А. Карлов, создавший школу эпилептологов, изучавших эпилептический статус и механизмы эпилептогенеза, а также клинические особенности эпилепсии у женщин. Однако преодолеть значительное отставание знаний в этой области от таковых в странах Европы и Америки не удалось, и показателем этого являлся тот факт, что вместо дифференцирования форм эпилепсии появилось неопределенное словосочетание «эписиндром». Поворотным моментом стала 1-я Конференция по эпилептологии для стран Восточной Европы, организованная проф. А.С. Петрухиным в мае 1998 г. Председателем конференции был президент Международной ассоциации детских неврологов (ICNA) и главный редактор журнала Brain Developmental (официальный журнал ICNA), директор Института Метрополитан в Токио, проф. Й. Сузуки. В конференции принимали участие ведущие эпилептологи мира: проф. О. Dulac, проф. S. Ohtahara, проф. R. Guerrini, проф. A. Covanis, проф. A. Stefani и др. Помнится меткое выражение проф. О. Dulac: «Эпилепсия является детским заболеванием и только продолжается у взрослых». С тех пор принципы диагностики эпилепсии стали соответствовать международным критериям и стандартам лечения.

Но этого было, конечно, недостаточно, чтобы в короткий срок провести образовательную программу для российских врачей — а это входило в обязанности



А.С. Петрухина как главного внештатного специалиста Минздрава Российской Федерации, — требовалось приложить колоссальные усилия. В этом деле постоянным сподвижником профессора стал его коллега К.Ю. Мухин. Были организованы региональные конференции практически во всех крупных городах Российской Федерации, с запада страны до Дальнего Востока, с севера до юга. Как заведующий кафедрой неврологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, проф. А.С. Петрухин организовал курс факультета усовершенствования врачей и сделал эпилептологию приоритетной в преподавании этой дисциплины. Руководителем курса стал проф. К.Ю. Мухин. Конференции и семинары, посвященные обсуждению актуальных вопросов эпилептологии, усилиями проф. К.Ю. Мухина стали проводиться регулярно, и в них участвовали выдающиеся эксперты: Ш. Драве, П. Жентон, П. Вольф, Х. Хольтхаузен и др. Под руководством А.С. Петрухина защищены десятки кандидатских диссертаций по эпилептологии, а его ученики А.А. Алиханов, К.В. Воронкова, А.А. Холин, В.Ф. Прусаков стали докторами медицинских наук, профессорами

и уже сами руководят различными подразделениями, выступают на зарубежных конгрессах на равных со своими коллегами и являются экспертами международного класса в сфере своих научных интересов. Своей энергией и темпераментом Андрей Сергеевич увлек многочисленных коллег по профессии, сделав этот раздел «модной» темой. Этому способствовал и международный прогресс, в частности, появление новых передовых методов исследования (видеоэлектроэнцефалографический мониторинг, новые программы по нейровизуализации), которые также внедрялись у нас учениками Андрея Сергеевича.

На кафедре проходили и испытания новейших антиэпилептических препаратов. Из 14 проведенных испытаний, главным исследователем в которых был также А.С. Петрухин, внедрены в клиническую практику следующие препараты: ламотриджин, топирамат, леветирацетам и бриварацетам, зонисамид, перампанел, руфинамид.

На кафедре было выпущено значительное число монографий и публикаций, руководств для врачей, по которым учатся многие врачи нашей страны. Например, монография К.В. Воронковой и соавт. «Рациональная антиэпилептическая фармакотерапия» по проблеме переносимости антиэпилептических препаратов. Или первая монография по нейровизуализации при эпилепсии проф. А.А. Алиханова. Проф. А.С. Петрухин является автором и соавтором более 10 монографий и руководств, в том числе работы «Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия» (2000 г., в соавторстве с проф. К.Ю. Мухиным), учебника «Неврология детского возраста» (2004 г.), атласа по клинической электроэнцефалографии: «Эпилепсия. Атлас электро-клинической семиологии» (2004 г., в соавторстве с проф. К.Ю. Мухиным и Л.Ю. Глухой; данный атлас — первый в СНГ — является настольной книгой многих неврологов и нейрофизиологов), фундаментального труда «Клиническая детская неврология» (2008 г.) и многих других. В 2009 г. был выпущен учебник Андрея Сергеевича Петрухина «Детская неврология» в 2 томах, который рекомендован в качестве базового для студентов всех медицинских вузов России. В настоящее время готовится 2-е издание атласа электро-клинической диагностики эпилепсии под редакцией проф. К.Ю. Мухина.

Обобщением собственного опыта и своеобразным итогом работы в области детской эпилептологии стала изданная в 2014 г. монография “Epileptic encephalopathies and related syndrome in children” (К. Yu. Mukhin, A.A. Kholin, M.B. Mironov, A.S. Petrukhin, H. Holthausen, издательство John Libbey), получившая мировое признание. Об участии доктора Х. Хольтхаузена в развитии современной отечественной эпилептологии необходимо сказать особо, так как именно энтузиазм этого врача и ученого, разработавшего критерии и показания

к хирургическому лечению фокальных эпилепсий у детей, заложил основы современной хирургии эпилепсии.

Но не только на эпилептологии сосредотачивался интерес Андрея Сергеевича. Впервые в России было организовано отделение нейрометаболических заболеваний в Российской детской клинической больнице, руководит которой ученица А.С. Петрухина, доктор медицинских наук С.В. Михайлова. Известно, что многие (если не большинство) нейрометаболические и нейродегенеративные заболевания дебютируют эпилептическими приступами. Выпущена монография по диагностике и лечению нейрометаболических заболеваний у детей и подростков (издательство «Литтера»), выдержавшая уже 2 переиздания.

При учете клинических особенностей эпилепсии, большой социальной значимости проблемы и в соответствии с Международной программой «Эпилепсия: из тени в свет» 10 лет назад Андреем Сергеевичем с его ученицей, проф. К.В. Воронковой было создано Объединение врачей-эпилептологов и пациентов, которое в настоящее время является членом Международного противоэпилептического бюро. В настоящее время до 80 мероприятий в год проводит Объединение на территории Российской Федерации. Важным является тот факт, что в проектах А.С. Петрухина участвуют врачи, которые стали его учениками еще на рубеже XX века, во время первых его поездок по стране, а затем — друзьями и соратниками в Объединении. В результате были сформированы представительства Объединения в 17 регионах Российской Федерации, силами которых и организовывается такое значительное число мероприятий. Проф. А.С. Петрухин и проф. К.В. Воронкова разработали и внедрили практически значимую программу «Ремиссия — цель лечения эпилепсии», реализовали проекты с участием ведущих нейрохирургов нашей страны, включая первый консенсус по стимуляции блуждающего нерва с маршрутизацией по стране и др. В 2019 г. зарегистрирована собственная марка «Падающий пациент». Этот мультидисциплинарный проект посвящен проблеме падений в медицине. Цель «Падающего пациента» — наращивать информационную базу по проблеме падений в медицине для снижения травматизма и улучшения качества жизни пациентов в соответствии с риск-ориентированной моделью медицины в нашей стране. Научными партнерами проекта стали РНИМУ им. Н.И. Пирогова, НМХЦ им. Н.И. Пирогова, Научный центр неврологии РАН (в лице, в частности, также ученицы Андрея Сергеевича, а ныне профессора, члена-корреспондента РАН Н.А. Супоневой), ЦКБ РАН, Медицинский институт им. С. Березина и другие ведущие медицинские организации и специалисты нашей страны. В марте 2020 г. запущен сайт с форумом для врачей, на котором будут накапливаться данные

по профилактике падений, диагностике, терапии и реабилитации: <http://fallingpatient.ru>. Необходимо отметить, что и для пациентов с эпилепсией проведены сотни мероприятий: образовательных, досуговых, гуманитарных. Были разработаны такие программы, как «Пациент – менеджер своего здоровья». А в условиях текущей пандемии был проведен телемост, в котором приняли участие сотни и даже тысячи пациентов с эпи-

лепсией, и им была представлена важная информация по заболеванию.

Таким образом, вклад Андрея Сергеевича на поприще эпилептологии глобален и его сложно переоценить. Поздравим Андрея Сергеевича с 20-летием его монографии и пути, который она открыла.

Редакционная коллегия

