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

РУССКИЙ ЖУРНАЛ

ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

RUSSIAN JOURNAL OF CHILD NEUROLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Ламотриджин (Сейзар) в лечении эпилепсии: 7-летний опыт применения в Объединении медицинских учреждений им. Святителя Луки

Эпилепсия при церебральном параличе

Применение зонисамида у детей с фокальными эпилептическими приступами: результаты проспективного мультицентрового наблюдения

Когнитивные нарушения при дислексии у детей

Эпилепсия у пациентов с синдромом Дауна

Практические аспекты проведения интрацеребровентрикулярных инфузий церлипоназы альфа у пациентов с нейрональным цероидным липофусцинозом 2-го типа

№ 2
2026
ТОМ 21 / VOL. 21
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

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

http://rjdn.abvpress.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.

ТОМ 21 № 2 2026

ОСНОВАН В 2006 Г.

Учредитель:
А.С. Петрухин, Л.Н. Мухина

Издатель: ООО «ИД «АБВ-пресс»
115478 Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 15

Адрес редакции:
115478 Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел.: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru
Статьи направлять *ответственному секретарю* О.А. Пылаевой
e-mail: center@epileptologist.ru

Редактор **А.В. Лукина**
Корректор **Н.А. Виленкина**
Дизайн **Е.В. Степанова**
Верстка **Е.В. Степанова**

Служба подписки и распространения
info@abvpress.ru

Руководитель проекта
Т. Павлова, +7 (499) 929-96-19,
t.pavlova@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций ПИ № ФС77-90927 от 13.02.2026 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. 2026. Том 21. № 2. 1–116.
Периодичность: 4 выпуска в год.
© Оформление, верстка.
ООО «ИД «АБВ-пресс», 2026

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 88083

Журнал подписан в печать 29.07.2026
Отпечатано в типографии «Мэйл Технолоджи». 105082, Москва, Переведеновский пер., 13, стр. 16.
Тираж 2000 экз. Бесплатно
http://rjdn.abvpress.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, научный руководитель Объединения медицинских учреждений по диагностике, лечению и реабилитации заболеваний нервной системы и эпилепсии им. Святителя Луки (Москва, Россия)*

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Глухова Лариса Юрьевна, *к.м.н., невролог-эпилептолог, заведующая отделением сна и эпилепсии Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки (Москва, Россия)*

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Пылаева Ольга Анатольевна, *невролог, эпилептолог, Институт 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 «Российский университет медицины» Минздрава России (Москва, Россия)*

Влодавец Дмитрий Владимирович, *к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. Л.О. Бадаляна педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, врач-невролог, ведущий научный сотрудник отдела психоневрологии и эпилептологии, руководитель Российского детского нервно-мышечного центра ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, президент Ассоциации детских неврологов в области миологии «НЕОМИО» (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)*

Дадали Елена Леонидовна, *д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» (Москва, 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)*

Иллариошкин Сергей Николаевич, *д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заместитель директора по научной работе, директор Института мозга ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», заведующий кафедрой неврологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России (Москва, 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)*

Прусаков 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

Морозова Елена Александровна, *д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детской неврологии им. проф. А.Ю. Ратнера Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, главный внештатный детский специалист-невролог Приволжского федерального округа (Казань, 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

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

Хольтхаузен 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 Index of Science Citation (RISC) 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

http://rjdn.abvpress.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.

VOL. 21 № 2 2026

FOUNDED IN 2006

Founder:
A.S. Petrukhin, L.N. Mukhina

Publisher PH "ABV-Press"
24 Kashirskoe Shosse, Build. 15, Moscow 115478

Editorial Office: Research Institute of Carcinogenesis, Floor 3, Build. 15, 24 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478. Tel.: +7 (499) 929-96-19

e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru
Articles should be sent to Secretary in Charge O.A. Pylaeva
center@epileptologist.ru

Editor **A.V. Lukina**
Proofreader **N.A. Vilenkina**
Designer **E.V. Stepanova**
Maker-up **E.V. Stepanova**

Subscription & Distribution Service:
info@abvpress.ru

Project Manager
T. Pavlova, +7 (499) 929-96-19, t.pavlova@abvpress.ru

The journal was registered at the Federal Service for Surveillance of Communications, Information Technologies and Mass Media (ПИ No. ФС77-90927 dated 13 February 2026).

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. 2026. Volume 21. № 2. 1–116.
Periodicity: 4 issues per year.
© Design, layout PH "ABV-Press", 2026
Pressa Rossii catalogue index: 88083.
The journal was signed for printing 29.07.2026
Printed at the Mail Technology Ltd. 105082, Moscow, Perevedenovsky lane, 13 building 16.
2000 copies. Free distribution.

http://rjdn.abvpress.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, Scientific Director of the Svt. Luka's Association of Medical Institutions for Diagnostics, Treatment and Rehabilitation of Nervous System Diseases and Epilepsy (Moscow, Russia)*

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Glukhova, Larisa Yu., *MD, Neurologist-Epileptologist, Head of the Department of Sleep and Epilepsy of Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy (Moscow, Russia)*

SECRETARY IN CHARGE

Pylayeva, Olga A., *Neurologist, Epileptologist, 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, 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 Astrakhan State Medical University, 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 Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

Vlodavets, Dmitriy V., *MD, Associate Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics named after L.O. Badalyan, Faculty of Pediatrics of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Neurologist, Leading Researcher of the Department of Psychoneurology and Epileptology, Head of the Russian Children Neuromuscular Center, Yu.E. Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, President of the Association of Child Neurologists in the Field of Myology "NEOMIO" (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 Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)*

Dadali, Elena L., *MD, PhD, Professor, Principal Researcher, N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics (Moscow, Russia)*

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

Illarioshkin, Sergey N., *MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, Deputy Director for Research, Director of the Brain Institute of the N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics, Head of the Department of Neurology of the Faculty of Medicine, Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia (Moscow, 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 Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, 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 M.F. Vladimirskiy 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 N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

EDITORIAL COUNSIL

Morozova, Elena A., *MD, PhD, Professor, Head of the Department of Children's Neurology named after Prof. A.Yu. Ratner of the Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Ministry of Health of Russia, Chief Freelance Pediatric Neurologist of the Volga Federal District (Kazan, 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 M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute (Moscow, Russia)*

Fedin, Anatoliy 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 N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

FOREIGN EDITORS

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)*

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

А.А. Дубровская, П.Н. Власов
Особенности когнитивной и эмоционально-волевой сферы при детской абсансной эпилепсии . . . 8

М.Ю. Бобылова, Л.Ю. Глухова, К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева
Ламотриджин (Сейзар) в лечении эпилепсии: результаты 7-летнего применения препарата в Объединении медицинских учреждений по диагностике, лечению и реабилитации заболеваний нервной системы и эпилепсии им. Святителя Луки 17

Т.Р. Томенко, Ж.М. Цоцонава, М.Ю. Щенникова, Э.Ш. Сагутдинова, Н.В. Чебаненко, В.П. Лаврентьева, А.В. Маркин
Эпилепсия при церебральном параличе: вопросы противоэпилептической терапии 46

М.Ю. Бобылова, Ю.Ю. Калинина
Применение зонисамида у детей с фокальными эпилептическими приступами. Результаты проспективного мультицентрового наблюдательного исследования за период с октября 2025 г. по июнь 2026 г. 59

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

Л.С. Чутко, С.Ю. Сурушкина, Е.А. Яковенко, Л.В. Щеглова
Когнитивные нарушения при дислексии у детей 73

М.Ю. Бобылова, С.Г. Бурд, Т.Р. Томенко, О.А. Рахманина, З.К. Горчханова, М.А. Ямин, А.В. Маркин
Эпилепсия у пациентов с синдромом Дауна (обзор литературы с описанием клинических случаев) 80

А.С. Котов
Аутоиммунные энцефалиты и демиелинизирующие заболевания: точки пересечения 97

С.В. Михайлова, В.С. Лобанова, Д.А. Рещиков, П.В. Лобанкин
Практические аспекты проведения интрацеребровентрикулярных инфузий церлипоназы альфа у пациентов с нейрональным цероидным липофусцинозом 2-го типа 103

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 115

CONTENTS

ORIGINAL REPORTS

A.A. Dubrovskaya, P.N. Vlasov
Cognitive and emotional impairments in childhood absence epilepsy **8**

M.Yu. Bobylova, L.Yu. Glukhova, K.Yu. Mukhin, O.A. Pylaeva
Lamotrigine (Sazar) in the treatment of epilepsy: seven years of experience in Svt. Luka's Association of Medical Institutions for the Diagnosis, Treatment, and Rehabilitation of Nervous System Diseases and Epilepsy **17**

T.R. Tomenko, Zh.M. Tsotsonava, M.Yu. Shchennikova, E.Sh. Sagutdinova, N.V. Chebanenko, V.P. Lavrentyeva, A.V. Markin
Epilepsy in cerebral palsy: problems of antiepileptic therapy **46**

M.Yu. Bobylova, Yu.Yu. Kalinina
Zonisamide in children with focal epileptic seizures: results of a prospective multicenter observational study (October 2025–June 2026) **59**

REVIEWS AND LECTURES

L.S. Chutko, S.Yu. Surushkina, E.A. Yakovenko, L.V. Shcheglova
Cognitive impairments in children with dyslexia **73**

M.Yu. Bobylova, S.G. Burd, T.R. Tomenko, O.A. Rakhmanina, Z.K. Gorchkhanova, M.A. Yamin, A.V. Markin
Epilepsy in patients with Down syndrome (literature review and clinical cases) **80**

A.S. Kotov
Autoimmune encephalitis and demyelinating diseases: intersections **97**

S.V. Mikhaylova, V.S. Lobanova, D.A. Reshchikov, P.V. Lobankin
Practical aspects of intracerebroventricular infusions of cerliponase alfa in patients with neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 . . . . . **103**

INFORMATION FOR AUTHORS **115**

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ | RUSSIAN JOURNAL of CHILD NEUROLOGY
ТОМ 21 / VOL. 21 2 2026

DOI: https://doi.org/10.17650/2073-8803-2026-21-2-17-45

CC BY 4.0

Ламотриджин (Сейзар) в лечении эпилепсии: результаты 7-летнего применения препарата в Объединении медицинских учреждений по диагностике, лечению и реабилитации заболеваний нервной системы и эпилепсии им. Святителя Луки

М.Ю. Бобылова, Л.Ю. Глухова, К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева

[1]ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 108842 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5, 8;
[2]ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 119571 Москва, ул. Академика Анохина, 9

Контакты: Лариса Юрьевна Глухова *glucort@bk.ru*

Цель работы – анализ эффективности и переносимости ламотриджина (Сейзар; ООО «Алкалоид-Рус», Республика Македония) в лечении различных форм эпилепсии на основании длительного опыта применения препарата в Объединении медицинских учреждений по диагностике, лечению и реабилитации заболеваний нервной системы и эпилепсии им. Святителя Луки (Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки/Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки).

Материалы и методы. Проведено ретроспективное когортное исследование, основанное на анализе клинических данных 628 пациентов (в возрасте от 3 до 46 лет; 595 детей и 33 взрослых (20 женщин и 13 мужчин); средний возраст 10,5 года; 319 – мужского и 309 – женского пола), находившихся под наблюдением в Объединении медицинских учреждений по диагностике, лечению и реабилитации заболеваний нервной системы и эпилепсии им. Святителя Луки и получавших Сейзар в течение 7 лет (с июня 2018 г. по сентябрь 2025 г.).

Распределение по формам эпилепсии: структурная и предположительно структурная фокальная эпилепсия/фокальная эпилепсия неустановленной этиологии (n = 496); генетические и предположительно генетические эпилепсии, а также энцефалопатии развития и эпилептические (n = 97); идиопатические генерализованные эпилепсии (n = 35).

Пациентам был назначен Сейзар в дополнительной терапии или в монотерапии, в дозе 3–5 мг/кг/сут, с постепенной титрацией в течение 4–8 нед до целевой дозы 37,5–500,0 мг/сут. В дальнейшем дозу Сейзара корректировали в зависимости от клинического эффекта, результата электроэнцефалографического исследования и концентрации препарата в крови. Три взрослых пациентки получали Сейзар однократно в сутки: в 2 случаях – на ночь, в 1 случае – утром, в дозе 200 мг/сут. В остальных случаях пациенты принимали Сейзар 2 раза в день.

Сейзар применялся в монотерапии у 176 пациентов или был добавлен к другим антиэпилептическим препаратам у 452 пациентов (сочетание Сейзара с 1 антиэпилептическим препаратом имело место у 379 пациентов, сочетание с 2 антиэпилептическими препаратами – у 73). У 5 пациентов к Сейзару добавлялся вальпроат с достижением терапевтического эффекта без дальнейшей отмены Сейзара. У 2 пациентов с высокой эффективностью в дальнейшем стал возможен успешный переход с политерапии на монотерапию Сейзаром. Двенадцать пациентов, принимавших ранее другой аналог ламотриджина, были переведены на Сейзар без ухудшения течения эпилепсии.

Период катамнестического наблюдения составил от 6 мес до >7 лет. В анализ были включены пациенты, наблюдавшиеся не менее 6 мес.

Результаты. Терапевтическая ремиссия при приеме Сейзара достигнута у 306 (48,72 %) пациентов из 628. Снижение частоты приступов на 50 % и более наблюдалось дополнительно у 157 (25 %) пациентов из 628; эффект от лечения отсутствовал в 165 (26,3 %) случаях.

В 113 (17,9 %) случаях Сейзар был отменен в связи с недостаточной эффективностью или утратой первоначального выраженного эффекта (спустя 6–12 мес лечения). В целом терапевтический эффект (ремиссия или урежение приступов на 50 % и более) достигнут у 463 (73,7 %) пациентов из 628. Принимая во внимание преобладание в исследовании пациентов с труднокурабельными формами эпилепсии, можно констатировать, что этот показатель очень высок.

Наибольшую эффективность Сейзар продемонстрировал при фокальных эпилепсиях (структурных, предположительно структурных, структурно-генетических и неустановленной этиологии), а также при синдромах идиопатических генерализованных эпилепсий. Эффективность при генетических генерализованных эпилепсиях и эпилептических энцефалопатиях была менее высокой.
Хорошая переносимость Сейзара отмечалась у подавляющего большинства пациентов – 573 (91,3 %). Побочные эффекты, связанные с терапией Сейзаром, зарегистрированы у 55 (8,76 %) пациентов. В большинстве случаев отмечались преходящие нарушения в виде головокружения, головной боли, тремора, тошноты, которые не потребовали отмены препарата. Аллергические реакции имели преимущественно кожные проявления – аллергическую кожную сыпь, которая была отмечена в 37 (5,8 %) случаях из 628 и появилась в течение первых 2 мес терапии. Ангионевротический отек (отек Квинке) зарегистрирован у 1 пациента. Необходимость отмены Сейзара из-за плохой переносимости возникла всего у 15 (2,4 %) из 628 пациентов, причем единственной причиной прекращения терапии стали аллергические реакции. В остальных случаях кожная сыпь носила транзиторный характер, не потребовала отмены препарата, а ее связь с приемом ламотриджина осталась недоказанной.
В 2 случаях Сейзар был введен в терапию у пациенток репродуктивного возраста с целью снижения дозы вальпроата в связи с выраженными нарушениями менструального цикла, повышением массы тела, алопецией, отеками. Снижение дозы вальпроата вдвое (до 750 мг/сут) в комбинации с Сейзаром привело к значительному улучшению переносимости терапии. Одна пациентка родила здорового ребенка на монотерапии Сейзаром в дозе 350 мг/сут.
Улучшение настроения (у взрослых пациентов), а также поведения, развития и обучения (у детей) на фоне терапии Сейзаром отмечено у 380 (60,5 %) пациентов из 628. В 5 случаях на фоне терапии Сейзаром в связи с улучшением психического состояния у взрослых пациентов с ранее диагностированной депрессией стала возможной отмена антидепрессантов. Ни в одном случае не было отмечено негативного влияния Сейзара на память, внимание, настроение и поведение (по оценке пациентов и родителей, в ряде случаев – нейропсихолога).
Высокую эффективность и хорошую переносимость Сейзара подтверждает факт приверженности лечению: 500 (79,6 %) из 628 пациентов продолжили прием препарата за период наблюдения (который варьирует от 6 мес до 7 лет).
Эти данные свидетельствуют о том, что при корректной титрации и клиническом наблюдении ламотриджин может рассматриваться как препарат с отличной переносимостью, особенно значимой для детей с коморбидными нарушениями развития и поведения, для которых седативные эффекты и когнитивная заторможенность имеют критическое значение.
Выводы. Наш анализ показал высокую эффективность и хорошую переносимость Сейзара в большой когорте (с преобладанием пациентов детского возраста) с различными формами эпилепсии.

Ключевые слова: эпилепсия, эпилептический приступ, ламотриджин, Сейзар, эффективность, переносимость, у детей, у взрослых

Для цитирования: Бобылова М.Ю., Глухова Л.Ю., Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Ламотриджин (Сейзар) в лечении эпилепсии: результаты 7-летнего применения препарата в Объединении медицинских учреждений по диагностике, лечению и реабилитации заболеваний нервной системы и эпилепсии им. Святителя Луки. Русский журнал детской неврологии 2026;21(2):17–45.

DOI: https://doi.org/10.17650/2073-8803-2026-21-2-17-45

Lamotrigine (Sazar) in the treatment of epilepsy: seven years of experience in Svt. Luka's Association of Medical Institutions for the Diagnosis, Treatment, and Rehabilitation of Nervous System Diseases and Epilepsy

M.Yu. Bobylova, L.Yu. Glukhova, K.Yu. Mukhin, O.A. Pylaeva

[1]*Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5, 8 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108842, Russia;*
[2]*Svt. Luka's Institute of Child and Adult Neurology and Epilepsy; 9 Akademika Anokhina St., Moscow 119571, Russia*

Contacts: Larisa Yuryevna Glukhova *glucort@bk.ru*

Aim. To assess the efficacy and tolerability of lamotrigine (Sazar; LLC "Alkaloid-Rus", Republic of Macedonia) for various forms of epilepsy, based on long-term experience of Svt. Luka Association of Medical Institutions for the Diagnosis, Treatment, and Rehabilitation of Nervous System Diseases and Epilepsy (Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy/Svt. Luka's Institute of Child and Adult Neurology and Epilepsy).
Materials and methods. A retrospective cohort study was conducted based on the analysis of clinical data from 628 patients (aged 3 to 46 years; 595 children and 33 adults (20 women and 13 men); mean age 10.5 years; 319 males and 309 females) monitored at Svt. Luka Association of Medical Institutions for the Diagnosis, Treatment, and Rehabilitation of Nervous System Diseases and Epilepsy who received Sazar over a 7-year period (from June 2018 to September 2025).

Distribution by epilepsy types: structural and presumably structural focal epilepsy/focal epilepsy of unknown etiology (*n* = 496); genetic and presumably genetic epilepsies, as well as developmental and epileptic encephalopathies (*n* = 97); idiopathic generalized epilepsies (*n* = 35).
Sazar was administered as adjunctive therapy or monotherapy at a dose of 3–5 mg/kg/day, with gradual titration over 4–8 weeks to a target dose of 37.5–500.0 mg/day. Subsequently, the dose of Seizar was adjusted depending on the clinical effect, electroencephalography findings, and blood drug concentrations. Three adult female patients received Sazar as a single daily dose of 200 mg/day (at bedtime in 2 cases, and in the morning in 1 case). In all other cases, patients received Sazar twice daily.
Sazar was administered as monotherapy in 176 patients or as adjunctive treatment to other antiepileptic drugs in 452 patients (combination of Sazar with one antiepileptic drug occurred in 379 patients, and with two antiepileptic drugs in 73 patients). In five patients, valproate was added to Sazar, achieving a therapeutic effect without subsequent discontinuation of Sazar. In two patients with high treatment efficacy, a subsequent successful switch from polytherapy to Sazar monotherapy became possible. Twelve patients previously treated with another lamotrigine generic were switched to Sazar without any worsening of epilepsy course.
The follow-up period ranged from 6 months to more than 7 years. Patients followed up for at least 6 months were included in the analysis.
Results. Therapeutic remission was achieved in 306 out of 628 patients (48.72 %) receiving Sazar. Therapeutic remission with Sazar was achieved in 306 out of 628 patients (48.72 %). An additional 157 out of 628 patients (25 %) showed an at least 50 % reduction in seizure frequency; 165 patients had no therapeutic effect (26.3 %).
In 113 cases (17.9 %), Sazar was discontinued due to insufficient efficacy or loss of the initial robust response (after 6–12 months of treatment). Overall, a therapeutic effect (remission or an at least 50 % reduction in seizure frequency) was achieved in 463 out of 628 patients (73.7 %). Given the predominance of patients with drug-resistant forms of epilepsy in this study, this rate can be considered exceptionally high. Considering that the study population predominantly consisted of patients with drug-resistant forms of epilepsy, this rate can be considered exceptionally high.
Sazar demonstrated the highest efficacy in focal epilepsies (structural, presumably structural, structural-genetic, and that of unidentified etiology), as well as in idiopathic generalized epilepsy syndromes. Efficacy was lower in genetic generalized epilepsies and epileptic encephalopathies.
The majority of the patients (*n* = 573 (91.3 %)) demonstrated good tolerability of Sazar. Sazar-associated side effects were reported in 55 patients (8.76 %). In most cases, transient disturbances such as dizziness, headache, tremor, and nausea were observed, none of which required discontinuation of the medication. Allergic reactions predominantly manifested as a skin rash, which was reported in 37 out of 628 patients (5.8 %), within the first two months of therapy. Angioedema (Quincke's edema) was reported in one patient. Discontinuation of Sazar due to poor tolerability was required in only 15 of 628 patients (2.4 %), with allergic reactions being the sole reason for treatment cessation. In the remaining cases, the skin rash was transient, did not require drug discontinuation, and its association with lamotrigine treatment remained unproven.
Two female patients of reproductive age started Sazar to reduce the valproate dose that caused severe menstrual disorders, weight gain, alopecia, and edema. Halving the dose of valproate (up to 750 mg/day) in combination with Sazar significantly improved treatment tolerance. One patient gave birth to a healthy baby when she was receiving monotherapy with Sazar at a dose of 350 mg/day.
Improvements in mood (in adult patients) as well as behavior, development, and learning (in children) during Sazar therapy were observed in 380 of 628 patients (60.5 %). In five cases, improvements in mental status during Sazar therapy enabled the discontinuation of antidepressants in adult patients with previously diagnosed depression. No negative effects of Sazar on memory, attention, mood, or behavior were observed in any of the cases, as reported by patients and parents, and in some instances, by a neuropsychologist.
The high efficacy and favorable tolerability of Sazar are confirmed by treatment adherence data, with 500 of 628 patients (79.6 %) continuing the drug throughout the follow-up period (range: 6 months to 7 years).
These data indicate that, with correct titration and close clinical monitoring, lamotrigine can be considered a well-tolerated drug. This is particularly significant for children with comorbid developmental and behavioral disorders, for whom sedative effects and cognitive slowing are of critical concern.
Conclusion. Our analysis demonstrated the high efficacy and favorable tolerability of Sazar in a large cohort, predominantly consisting of pediatric patients, with various forms of epilepsy.

Keywords: epilepsy, epileptic seizure, lamotrigine, Sazar, efficacy, tolerability, in children, in adults

For citation: Bobylova M.Yu., Glukhova L.Yu., Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. Lamotrigine (Sazar) in the treatment of epilepsy: seven years of experience in Svt. Luka's Association of Medical Institutions for the Diagnosis, Treatment, and Rehabilitation of Nervous System Diseases and Epilepsy. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2026;21(2):17–45. (In Russ.).

DOI: https://doi.org/10.17650/2073-8803-2026-21-2-17-45

Введение

Ламотриджин был первым среди антиэпилептических препаратов (АЭП) последнего поколения зарегистрирован для лечения эпилепсии в 1991 г., стал использоваться значительно раньше других новых АЭП, и к настоящему времени накоплен большой опыт его применения в лечении эпилепсии, хорошо изучены механизм действия, эффективность и переносимость (К.Ю. Мухин и соавт., 2022, 2023; И.Г. Рудакова, 2023; A.G. Marson и соавт., 2007, 2021).

Сейзар (ламотриджин; ООО «Алкалоид-Рус», Республика Македония) был зарегистрирован в Российской Федерации в 2009 г. Результаты исследований показали высокую эффективность и хорошую переносимость препарата. Преимущества ламотриджина в лечении фокальных и некоторых типов генерализованных приступов у пациентов разных возрастных групп как в виде дополнительной терапии, так и в монотерапии получили подтверждение во многих работах (T.F. Barron и соавт., 2000; A.G. Marson и соавт., 2007; C.P. Panayiotopoulos, 2007, 2010; S.J. Wallace, 1990). Авторы подчеркивают высокую эффективность и хорошую переносимость ламотриджина, в том числе при длительном лечении (E. Faught и соавт., 2004), которые были продемонстрированы во многих исследованиях с разным дизайном, в том числе сравнительных (L. Kaminow и соавт., 2003; M. Nieto-Barrera и соавт., 2001; A.G. Marson и соавт., 2007; D. Chadwick, T. Marson, 2007; A. Marson и соавт., 2021); а также благоприятное влияние на настроение (M. Mula, J.W. Sander, 2007; V.V. Kalinin, 2007; R. Schubert, 2005; F. Andersohn и соавт., 2010), когнитивные функции и качество жизни, в том числе у детей (R. Moavero и соавт., 2017; R. Schubert, 2005; A. Aldenkamp и соавт., 2016).

Выделяют 2 основных механизма противоэпилептического действия Сейзара: стабилизация пресинаптической нейрональной мембраны за счет блокады вольтажзависимых натриевых каналов и ограничение высвобождения возбуждающих нейромедиаторов: глутамата и аспартата; препарат также модулирует вольтажзависимую кальциевую проводимость в кальциевых каналах N-типа и калиевую проводимость. Сейзар имеет целый ряд фармакокинетических преимуществ: линейную фармакокинетику, достаточно длительный период полувыведения при монотерапии – 20–41 ч (в среднем 20–29 ч), средний процент связывания с белками плазмы (55 %); проходит метаболизм в печени, но не стимулирует глюкуронилтрансферазную систему, поэтому мало вступает в лекарственные взаимодействия. Однако другие АЭП могут влиять на метаболизм ламотриджина: индукторы ферментов печени (барбитураты, карбамазепин, фенитоин) способны ускорять метаболизм препарата, а вальпроат замедляет его выведение (L.M. Frank и соавт., 1997; O. Dulac, 1994).

Сейзар выпускается в виде таблеток, содержащих 25, 50, 100 и 200 мг ламотриджина. Преимуществом Сейзара перед другими препаратами из группы ламотриджина является наличие таблеток с дозой 200 мг. Благодаря длительному периоду полувыведения Сейзар может применяться однократно в сутки. Согласно инструкции, однократно в сутки может применяться любая доза Сейзара, так как период полувыведения един для всех доз. Однако наличие таблетированной формы с дозой 200 мг особенно удобно для взрослых, так как эта доза является терапевтической во многих случаях. Таким образом, пациенты могут принимать таблетку Сейзара 200 мг однократно в сутки, что повышает качество жизни и комплаентность лечения.

Сейзар зарегистрирован в Российской Федерации для применения у детей с 3-летнего возраста. Применяется у детей старше 12 лет и взрослых в составе полиили монотерапии для лечения фокальных и генерализованных (включая тонико-клонические) эпилептических приступов, эпилептических приступов при синдроме Леннокса–Гасто. У детей в возрасте от 3 до 12 лет (в политерапии) Сейзар применяется для лечения фокальных и генерализованных (включая тонико-клонические) эпилептических приступов, эпилептических приступов при синдроме Леннокса–Гасто. В этой возрастной группе также разрешена монотерапия Сейзаром при достижении контроля над приступами после этапа политерапии (комбинированной терапии). 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 100–200 мг/сут у взрослых и детей от 12 лет в 1 или 2 приема (некоторым пациентам для достижения желаемого терапевтического эффекта требуется доза до 500 мг/сут) и 1–10 мг/кг/сут у детей до 12 лет в 1 или 2 приема, хотя некоторым пациентам с типичными абсансами для достижения желаемого терапевтического эффекта требуются более высокие дозы. Важно отметить возможность однократного приема в сутки. Терапевтическая концентрация препарата в крови составляет 4–10 мкг/мл.

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. 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 0,15 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 рекомен-

дуется принимать в течение 2 нед, с дальнейшим повышением на 25 мг (или аналогичную начальной дозу у детей) с интервалом 1–2 нед. Мы рекомендуем начинать титрацию с 12,5 мг/сут, в том числе у взрослых, и проводить повышение дозы 1 раз в неделю (возможна и более медленная титрация с повышением дозы раз в 2 нед, например при высоком риске аллергии): через неделю – 25 мг/сут (или 12,5 мг 2 раза в день), далее у детей титрация продолжается по 12,5 мг/нед, а у взрослых по 25 мг/нед. При достижении дозы 50 мг/сут, при хорошей переносимости, можно увеличить скорость титрации и повышать дозу у взрослых по 25–50 мг/нед, у детей – по 25 мг/нед.

Ламотриджин широко представлен во всех международных и национальных рекомендациях (прежде всего рекомендациях Международной противоэпилептической лиги (International League Against Epilepsy, ILAE)), национальных рекомендациях, 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) ламотриджин рекомендован к применению при фокальных приступах у взрослых (рекомендации класса C*) и детей (рекомендации класса D), при абсансах у детей (рекомендации класса C).

Эксперт в области эпилептологии C.P. Panayiotopoulos представил рекомендации (2007, 2010), демонстрирующие эффективность ламотриджина при широком спектре эпилептических приступов, включая высокий эффект при фокальных приступах разных типов и билатеральных тонико-клонических приступах (БТКП), изолированных генерализованных судорожных приступах, изолированных абсансах, тонических приступах (в качестве препарата первого выбора); автор относит ламотриджин к группе препаратов 1-й линии при приступах указанного типа, однако подчеркивает возможность аггравации миоклонических приступов.

Особенно важные объективные данные по эффективности ламотриджина продемонстрировали сравнительные исследования, среди которых наиболее масштабными и фундаментальными являются SANAD и SANAD II (SANAD – Standard and New Antiepileptic Drugs, сравнение стандартных и новых АЭП). Результаты первого исследования SANAD – открытого рандомизированного контролируемого сравнительного исследования класса III – были опубликованы в 2007 г. (A.G. Marson и соавт., 2007). Целью работы являлось сравнение эффективности и переносимости основных традиционных и новых АЭП (карбамазепина, габапентина, ламотриджина, окскарбазепина и топирамата) в лечении эпилепсии. Исследование проводилось на базе амбулаторных отделений клиник в Великобритании. Эффективность и переносимость терапии изучались во всех возрастных группах: от детского до пожилого возраста, в том числе у пациентов (n = 1721) с фокальными приступами, для которых в качестве стандарта противоэпилептической терапии (стандартного препарата первого выбора) рассматривался карбамазепин. Исследование показало некоторое преимущество ламотриджина над карбамазепином по переносимости и неменьшую эффективность. Ламотриджин не уступал карбамазепину по времени достижения 12-месячной ремиссии, а также превосходил карбамазепин, габапентин, окскарбазепин и топирамат по критерию времени без приступов, обладал лучшим профилем безопасности и переносимости, более длительным временем удержания на терапии. По результатам данного исследования, с 2007 г. ламотриджин признается референтным препаратом для дальнейших клинических исследований и поиска новых эффективных препаратов в лечении фокальной эпилепсии.

В 2021 г. были опубликованы результаты SANAD II – рандомизированного открытого контролируемого исследования, проведенного в Великобритании с участием 990 детей от 5 лет и взрослых. Целью исследования была оценка клинической эффективности долговременной терапии и экономической эффективности леветирацетама и зонисамида по сравнению с ламотриджином при назначении этих АЭП в качестве препаратов первого выбора у пациентов с недавно диагностированной фокальной эпилепсией (A.G. Marson и соавт., 2021). Результаты исследования показали, что леветирацетам не отвечал критерию неменьшей эффективности по сравнению с ламотриджином (по критерию времени до достижения 12-месячной ремиссии) по данным ITT-анализа. Зонисамид отвечал данному критерию по сравнению с ламотриджином (отношение рисков 1,03; 95 % доверительный интервал 0,83–1,28), однако анализ лечения по протоколу (PP-анализ) показал превосходство ламотриджина по показателю 12-месячной

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

ремиссии как над леветирацетамом (отношение рисков 1,32; 95 % доверительный интервал 1,05–1,66), так и над зонисамидом (отношение рисков 1,37; 95 % доверительный интервал 1,08–1,73). Анализ времени от начала лечения до появления неудачи лечения, который объяснял неэффективность терапии, показал, что ламотриджин превосходит как леветирацетам, так и зонисамид. Препарат имел и преимущество по безопасности: побочные эффекты (ПЭ) при приеме ламотриджина регистрировались реже, чем при приеме леветирацетама и зонисамида; также в группах пациентов, получающих эти препараты, было отмечено значительно больше психиатрических ПЭ. Ламотриджин почти в 2 раза превосходил зонисамид по показателю удержания на терапии и существенно превосходил леветирацетам благодаря преимуществу по лучшей переносимости. Также было отмечено лучшее качество жизни пациентов в группе получавших ламотриджин, нежели в группах, получающих леветирацетам и зонисамид. Анализ экономической эффективности показал преимущество ламотриджина перед леветирацетамом и зонисамидом. По результатам исследования был сделан вывод о том, что ламотриджин должен оставаться препаратом первого выбора при фокальной эпилепсии. Данных в пользу применения леветирацетама и зонисамида в качестве препаратов первого выбора при фокальной эпилепсии в исследовании SANAD II не получено (A.G. Marson и соавт., 2021).

После публикации результатов SANAD II в мае 2021 г. Национальный институт здоровья и клинического совершенствования (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) обновил в своих рекомендациях положение ламотриджина в разделе лечения недавно диагностированной фокальной эпилепсии, с добавлением к рекомендации по назначению ламотриджина в качестве первого АЭП женщинам детородного возраста и девушкам следующего пункта: «Предлагайте ламотриджин или леветирацетам также мальчикам, мужчинам и женщинам, не имеющим детородного потенциала». В качестве монотерапии 1-й линии для пациентов с фокальными приступами рекомендуется рассмотреть ламотриджин или леветирацетам. Если первый вариант окажется неэффективным, следует рассмотреть другие из этих методов.

26 июня 2021 г. состоялось заседание экспертов Российской противоэпилептической лиги, посвященное вопросам эффективности, безопасности и оценки результатов лекарственной терапии у пациентов с эпилепсией. В рамках заседания было отмечено, что ламотриджин является «золотым стандартом» терапии фокальной эпилепсии у мужчин и женщин, рекомендован в качестве препарата первого выбора при лечении лиц женского пола с идиопатической генерализованной эпилепсией (ИГЭ), оценивается экспертным сообществом и пациентами как наиболее эффективный препарат. Само понятие эффективности лекарственного средства следует понимать как комплекс свойств, оказывающих положительное влияние на различные аспекты жизни пациента и уменьшающих негативное влияние заболевания. Совет экспертов Российской противоэпилептической лиги призывает активнее внедрять ламотриджин в широкую практику, следуя рекомендациям 2019 г., а также основываясь на новых доказательствах эффективности препарата, приведенных в принятой экспертами резолюции 26 июня 2021 г.

Результаты отечественных исследований, опубликованных после анализа данных SANAD II, также подтверждают выводы об эффективности Сейзара при различных формах эпилепсии. Так, авторы из Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева (А.М. Пивоварова, З.К. Горчханова, 2021) опубликовали анализ данных 78 пациентов с различными формами эпилепсии (13 – мужского и 65 – женского пола, от 4 до 21 лет, средний возраст 9 лет), получавших Сейзар; длительность наблюдения на фоне терапии Сейзаром составляла от 10 мес до 2 лет. Пациенты были распределены по следующим формам эпилепсии: ИГЭ (генетическая) (n = 32), идиопатическая (генетическая) фокальная эпилепсия (n = 9), фокальная эпилепсия неустановленной этиологии (n = 6), структурная и предположительно структурная фокальная эпилепсия (n = 20), генетические и предположительно генетические эпилептические энцефалопатии (ЭЭ) (n = 11). Сейзар применялся в инициальной монотерапии в 12 случаях, 20 пациентов были переведены на Сейзар с других АЭП. Сорок шесть пациентов принимали Сейзар в политерапии. В качестве сопутствующей терапии применялись: вальпроат – у 13 пациентов, топирамат – у 14, клобазам – у 6, лакосамид – у 4, леветирацетам – у 16, этосуксимид – у 3, зонисамид – у 4, вигабатрин – у 5. Терапевтический эффект (наступление клинической ремиссии или снижение частоты приступов более чем на 50 %) был достигнут у 51 (65,4 %) пациента. Ремиссия достигнута у 27 пациентов, из них в 16 случаях – на фоне монотерапии (в этой группе преобладали пациенты с фокальной эпилепсией).

И.Г. Рудакова (2023) представила анализ 11 публикаций по применению Сейзара в российской клинической практике, включающих 756 пациентов в возрасте от 3 до 79 лет с различными формами эпилепсии и длительностью наблюдения не менее 12 мес. Всеми авторами отмечены высокие показатели эффективности и переносимости Сейзара. Показано, что клинико-экономические характеристики Сейзара демонстрируют его очевидные преимущества в рейтинге выбора из ряда АЭП с аналогичным международным непатентованным наименованием (МНН).

В 2022 г. авторами нашей клиники были опубликованы результаты анализа эффективности и переносимости ламотриджина (Сейзара) в лечении различных форм эпилепсии на основании длительного опыта применения препарата в Объединении медицинских учреждений по диагностике, лечению и реабилитации заболеваний нервной системы и эпилепсии им. Святителя Луки (Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки/Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки). В работе были проанализированы данные 104 пациентов (в возрасте от 3 до 37 лет) с различными формами эпилепсии, полученные в течение 4-летнего наблюдения (с июня 2018 г. по август 2022 г.). Сейзар применялся в монотерапии у 38 пациентов и был добавлен к другим АЭП у 66 пациентов. У 2 пациентов с высокой эффективностью в дальнейшем стал возможен успешный переход с политерапии на монотерапию Сейзаром. Доза Сейзара варьировала от 75 до 400 мг/сут. Большинство пациентов, в том числе все пациенты детского возраста, получали Сейзар в 2 приема. Три взрослые пациентки получали Сейзар однократно в сутки: в 2 случаях – на ночь, в 1 случае – утром, в дозе 200 мг/сут. Период катамнестического наблюдения составил от 6 мес до >4 лет. По результатам проведенного 4-летнего анализа, терапевтическая ремиссия при приеме Сейзара была достигнута у 47 (45,2 %) пациентов из 104. Уменьшение числа приступов на 50 % и более наблюдалось дополнительно у 35 (33,6 %) пациентов. В целом терапевтический эффект (ремиссия или снижение частоты приступов на 50 % и более) был достигнут у 82 (78,8 %) пациентов из 104. Принимая во внимание участие в наблюдении пациентов с тяжелыми формами эпилепсии, можно констатировать, что этот показатель очень высок. Наибольшую эффективность Сейзар продемонстрировал при фокальных эпилепсиях (структурных, предположительно структурных, структурно-генетических и неустановленной этиологии), а также при всех синдромах ИГЭ. Хорошая переносимость Сейзара отмечалась у подавляющего большинства пациентов – 94 (90,4 %). Побочные эффекты, связанные с терапией Сейзаром, были зарегистрированы у 10 (9,6 %) пациентов. Аллергическая кожная сыпь наблюдалась в 5 (4,8 %) случаях из 104 и появлялась в течение первых 2 мес терапии. Аллергические реакции составили 50 % среди всех ПЭ и были единственной причиной отмены Сейзара из-за плохой переносимости. Высокую эффективность и хорошую переносимость Сейзара подтверждает и факт приверженности лечению: 82 (78,8 %) пациента из 104 продолжили прием препарата спустя 6 мес терапии и 69 (66,3 %) – >12 мес. Таким образом, данный анализ показал высокую эффективность и хорошую переносимость Сейзара при длительной терапии в большой группе пациентов с различными формами эпилепсии.

Целью настоящей **работы** был анализ эффективности и переносимости Сейзара в лечении различных форм эпилепсии у детей на основании опыта длительного применения препарата в Объединении медицинских учреждений по диагностике, лечению и реабилитации заболеваний нервной системы и эпилепсии им. Святителя Луки.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное когортное исследование, основанное на анализе клинических данных 628 пациентов, которые находились под наблюдением в Объединении медицинских учреждений по диагностике, лечению и реабилитации заболеваний нервной системы и эпилепсии им. Святителя Луки и получали Сейзар в течение 7 лет (с июня 2018 г. по сентябрь 2025 г.). Период катамнестического наблюдения составил от 6 мес до >7 лет. В анализ включали пациентов, наблюдавшихся не менее 6 мес.

Характеристики анализируемой группы. Возраст и пол. В анализ были включены пациенты в возрасте от 3 до 46 лет, из них 595 детей и 33 взрослых (20 женщин и 13 мужчин); средний возраст 10,5 года. Распределение по полу: 319 (50,79 %) пациентов мужского и 309 (49,2 %) – женского пола.

Распределение по форме и этиологии эпилепсии. Пациенты, вошедшие в ретроспективный анализ, были классифицированы по формам эпилепсии.

Распределение по формам эпилепсии: структурная и предположительно структурная фокальная эпилепсия/фокальная эпилепсия неустановленной этиологии (n = 496); генетические и предположительно генетические эпилепсии, а также энцефалопатии развития и эпилептические (n = 97); ИГЭ (n = 35). Среди пациентов со структурной и предположительно структурной фокальной эпилепсией 314 имели структурную фокальную эпилепсию как последствия перинатального поражения мозга. В этой группе была выделена особая, клинически значимая когорта пациентов, страдающих эпилепсией в сочетании с детским церебральным параличом (ДЦП) и доброкачественными эпилептиформными паттернами детства (ДЭПД) на электроэнцефалограмме (ЭЭГ). Данная нозологическая категория была описана К.Ю. Мухиным и соавт. в 2010 г. как синдром ФЭДСИМ-ДЭПД (фокальная эпилепсия детства со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами детства на электроэнцефалограмме). Данная когорта включала 297 пациентов. У оставшихся 17 пациентов с перинатальным поражением мозга ДЭПД на ЭЭГ не регистрировались, и они классифицировались как пациенты со структурной фокальной эпилепсией.

Группу структурной фокальной эпилепсии другой этиологии (включая последствия нейроинфекций и травм, опухоли, аномалии развития головного мозга, а также мезиальный височный склероз) составили 153 пациента. В том числе аномалии развития головного мозга (перисильвиарный синдром, полимикрогирия, лиссэнцефалия, фокальная кортикальная дисплазия и др.) выявлены у 20 пациентов. Из них: фокальная кортикальная дисплазия – 6 случаев; дисэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль (после оперативного лечения) – 1; гамартома гипоталамуса (после оперативного лечения) – 1; венозная ангиома (DVA-синдром) правой теменной области – 1; диффузная пахигирия (генетическая этиология не установлена) – 2; полимикрогирия (генетическая этиология не установлена) – 4; последствия гипоксии, травмы, инфекции – 5 пациентов.

Группу структурно-генетических эпилепсий составили 13 пациентов, среди которых: нодулярная гетеротопия (мутация *FLNA*) – 1; пахигирия (мутация *DOCK7*) – 1; синдром Штурге–Вебера – 1; туберозный склероз – 2; синдром Аладжиля (последствие острого нарушения мозгового кровообращения) – 1; другие генетические синдромы – 7 пациентов.

Группу фокальной эпилепсии неустановленной этиологии составили 29 пациентов, которые были объединены с группой структурной и предположительно структурной фокальной эпилепсии (n = 467), таким образом, общая анализируемая группа «структурная и предположительно структурная фокальная эпилепсия/фокальная эпилепсия неустановленной этиологии» насчитывала 496 пациентов.

Группа генетических и предположительно генетических эпилепсий и ЭЭ (n = 97) включала случаи генетически подтвержденных заболеваний (n = 74), в том числе: синдром Ретта – 12 случаев; синдром Ангельмана – 3; синдром Патау – 1; синдром Дауна – 1; хромосомопатии (микроделеции и дупликации) – 14; генетические эпилепсии, вызванные мутациями в генах, включая: *SYNGAP1* – 1; *SCN1A* – 5; *ANKRD1* – 2; *PCDH19* – 2; *TSEN* – 1; *ATP6V* – 1; *TBC1D24* – 1 (синдром Леннокса–Гасто); *ATM* (атаксия–телеангиоэктазия) – 1; *ARX1* – 2; *EIF3F* – 1; *GRIN2A* – 1; *GRIN1* – 1; *KCNQ2* – 3; *SLC16A2* (синдром Аллана–Герндона–Дадли) – 1; *TRIO* – 2; *POLG* – 2; другие мутации в генах митохондриальной ДНК – 3; *CACNA1* – 2; *SHANK3* (синдром Фелан–МакДермид) – 3; *FINCA* – 1; *KMT2D* (синдром Кабуки) – 2; *TSEN10* – 1; *AP4B1* (спастическая тетраплегия 47-го типа) – 1; *CACNA1H* (абсансная форма эпилепсии с дебютом в детском возрасте) – 1; *SCN9A* – 1 (фенотип генерализованной эпилепсии с фебрильными судорогами плюс); *KIAA2022* – 1 (эпилепсия с миоклонически-атоническими приступами (ЭМАП), или синдром Дозе). В 23 случаях предполагалась генетическая эпилепсия, однако генетическая причина не была выявлена или генетические анализы не были проведены.

Группа идиопатических форм эпилепсии (n = 35) была полностью представлена ИГЭ.

Режим дозирования. Пациентам был назначен Сейзар в дополнительной терапии или в монотерапии, в дозе 3–5 мг/кг/сут, с постепенной титрацией в течение 4–8 нед, до целевой дозы 37,5–500,0 мг/сут. В дальнейшем доза Сейзара корректировалась в зависимости от клинического эффекта, результата электроэнцефалографического исследования и концентрации препарата в крови. Три взрослых пациентки получали Сейзар однократно в сутки: в 2 случаях – на ночь, в 1 случае – утром, в дозе 200 мг/сут. В остальных случаях пациенты принимали Сейзар 2 раза в день.

Сейзар применялся в монотерапии у 176 пациентов или был добавлен к другим АЭП у 452 пациентов (сочетание Сейзара с 1 АЭП имело место у 379 пациентов, с 2 АЭП – у 73). У 5 пациентов к Сейзару добавлялся вальпроат с достижением терапевтического эффекта без дальнейшей отмены Сейзара. У 2 пациентов с высокой эффективностью в дальнейшем стал возможен успешный переход с политерапии на монотерапию Сейзаром. Двенадцать пациентов, принимавших ранее другой аналог ламотриджина, были переведены на Сейзар без ухудшения течения эпилепсии.

Критерии включения. В анализ были включены пациенты детского (с 3 лет), подросткового и взрослого возраста (до 46 лет) с верифицированным диагнозом эпилепсии, включая различные формы эпилепсии и типы приступов, регулярное посещающие врача с проведением обследований, регулярно принимающие АЭП и выполняющие рекомендации врача (для пациентов, получавших лечение на момент включения в наблюдение).

Критерии исключения. Недостаток данных для установления диагноза эпилепсии, нерегулярное посещение невролога с отсутствием достоверных данных о катамнезе, нерегулярный прием АЭП были критериями исключения в нашем наблюдении.

Всем пациентам было проведено обследование, которое включало подробный сбор анамнестических данных, оценку неврологического статуса, краткое нейропсихологическое тестирование (оценка памяти, внимания, уровня развития когнитивных функций) – у детей с 7 лет (до 7-летнего возраста оценка развития ребенка проводилась на основании опроса родителей, результатов краткого тестирования при осмотре невролога или по данным качественной оценки развития ребенка дефектологом и психологом – специалистом по работе с детьми раннего возраста), продолженный видеоэлектроэнцефалографический мониторинг (ВЭМ) (энцефалограф-регистратор «Энцефалан-

ЭЭГР-19/26», основная модификация («Медиком МТД», Россия)) в Институте детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки/Институте детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки (Москва). ВЭМ включал исследование в состоянии активного и пассивного бодрствования с применением тестов на определение уровня сознания, активирующих проб: гипервентиляции, ритмической фотостимуляции, пробы открывания–закрывания глаз, с включением ночного и/или дневного сна.

Методы нейровизуализации включали проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) (не менее 1,5 Тс) во всех случаях и высокоразрешающей МРТ (3 Тс по эпилептологической программе) – по показаниям (закрытый томограф General Electric Discovery 750 W, 3 Тс, сверхвысокопольный).

Для исключения ПЭ 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 (в среднем 1 раз в год), консультацию педиатра; по показаниям назначалась консультация психиатра. При применении Сейзара в комбинированной терапии (в сочетании с вальпроатом 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).

Эффективность Сейзара оценивали по влиянию на частоту приступов: 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; клинико-электроэнцефалографическая ремиссия – отсутствие приступов в течение периода наблюдения в сочетании с блокированием эпилептиформной активности на ЭЭГ). Общий показатель терапевтической эффективности подразумевал долю пациентов с достигнутой ремиссией или снижением частоты приступов на 50 % и более.

Результаты

Эффективность Сейзара в общей группе пациентов. Терапевтическая ремиссия при приеме Сейзара достигнута у 306 (48,72 %) пациентов из 628. Снижение частоты приступов на 50 % и более наблюдалось дополнительно у 157 (25 %) из 628 пациентов. Эффект от лечения отсутствовал в 165 (26,3 %) случаях (табл. 1).

В целом терапевтический эффект (ремиссия или снижение частоты приступов на 50 % и более) был достигнут у 463 (73,7 %) из 628 пациентов. Принимая во внимание преобладание в исследовании пациентов с труднокурабельными формами эпилепсии, можно констатировать, что этот показатель очень высок.

Наиболее эффективные сочетания АЭП в дуотерапии, при которой наступила ремиссия у пациентов с фокальными приступами, включали комбинацию Сейзара с вальпроатом, леветирацетамом, перампанелом и окскарбазепином.

В 113 (17,9 %) случаях Сейзар был отменен в связи с недостаточной эффективностью или утратой первоначального выраженного эффекта (спустя 6–12 мес лечения).

Эффективность Сейзара в зависимости от формы эпилепсии. Эффективность Сейзара при различных формах эпилепсии в нашем наблюдении обобщена в табл. 2.

Сейзар был наиболее эффективен в группе «структурные/предположительно структурные/с неустановленной этиологией фокальные эпилепсии» (n = 496). Доля пациентов с высоким терапевтическим ответом (ремиссия или уменьшение частоты приступов не менее чем на 50 %) достигла 75 % (372 пациента). Терапевтическая ремиссия при приеме Сейзара достигнута у 282 (56,85 %) из 496 пациентов.

Так же высока была эффективность Сейзара при ИГЭ (n = 35): высокий терапевтический эффект отмечен у 26 (74 %) пациентов, а терапевтическая

Таблица 1. *Эффективность Сейзара у наблюдаемых нами пациентов с различными формами эпилепсии (n = 628)*
Table 1. *Efficacy of Sazar in patients under our observation with various forms of epilepsy (n = 628)*

Показатель Parameter	Клиническая ремиссия Clinical remission	Уменьшение частоты приступов на 50 % и более 50 % or greater reduction in seizure frequency	Без эффекта или уменьшение частоты приступов менее чем на 50 % No effect or less than 50 % reduction in seizure frequency
Число пациентов, *n* (%) Number of patients, *n* (%)	306 (48,72)	157 (25,0)	165 (26,3)

Таблица 2. *Эффективность Сейзара при различных формах эпилепсии в общей группе пациентов, n (%)*
Table 2. *Efficacy of Sazar in patients with different forms of epilepsy and in all patients, n (%)*

Показатель Parameter	Общая группа/формы эпилепсии (*n* = 628) All patients/forms of epilepsy (*n* = 628)	Структурные/предположительно структурные/с неустановленной этиологией фокальные эпилепсии (*n* = 496) Structural, presumably structural, or unknown etiology focal epilepsies (*n* = 496)	Генетические эпилепсии (+ энцефалопатии развития и эпилептические) (*n* = 97) Genetic epilepsy (+ developmental and epileptic encephalopathies) (*n* = 97)	Идиопатические генерализованные эпилепсии (*n* = 35) Idiopathic generalized epilepsies (*n* = 35)
Высокий терапевтический эффект (ремиссия или снижение частоты приступов на 50 % и более) High therapeutic efficacy (seizure freedom or ≥50 % reduction in seizure frequency)	463 (73,7)	372 (75,0)	65 (67,0)	26 (74,0)
Ремиссия приступов Remission of seizures	306 (48,7)	282 (56,85)	10 (10,3)	14 (40,0)

ремиссия при приеме Сейзара достигнута у 14 (40 %) из 35 пациентов.

Сейзар был наиболее эффективен при фокальных, фокальных с переходом в БТКП и абсансных приступах.

Разнородная когорта пациентов с генетическими формами эпилепсии (включавшей различные хромосомные синдромы, а также ЭЭ–ЭРЭ) включала пациентов с наиболее тяжелым течением заболевания. В связи с этим эффективность Сейзара здесь была ниже, чем в 2 других группах, однако оставалась достаточно высокой, составив 67,0 % (65 случаев из 97). Терапевтическая ремиссия при приеме Сейзара была достигнута у 10 (10,3 %) из 97 пациентов.

Анализ данных ЭЭГ показал, что Сейзар эффективен при фокальных приступах с региональной и мультирегиональной эпилептиформной активностью. У детей, достигших ремиссии на фоне терапии Сейзаром, превалировало расположение эпилептогенного очага в затылочных отделах. Однако эффект отмечен и в случае лобной, височной и мультирегиональной локализации эпилептиформной активности.

У 86 (13,7 %) из 628 пациентов в группе «отсутствие эффекта» было отмечено ухудшение. Мы провели отдельный анализ данной группы. Она включала пациентов детского возраста, которые первично обратились в наш Институт в период с 25.10.2024 до 12.04.2025, и далее период наблюдения составил 6–15 мес. Под ухудшением мы понимали учащение приступов или нарастание эпилептиформной активности на ЭЭГ. Однако аггравация требует тщательной синдромологической верификации, анализа лекарственных взаимодействий и оценки титрации. В большинстве случаев трудно дифференцировать истинную аггравацию от естественного ухудшения в течении заболевания, ухудшения, вызванного внешними факторами (например, инфекцией), и ухудшения, связанного с отменой другого АЭП при введении нового препарата. Тем не менее во всех этих случаях ламотриджин был заменен на другие АЭП в связи с отсутствием эффекта. Данная группа включала 85 пациентов (из 297) с ФЭДСИМ-ДЭПД и 1 пациента с юношеской миоклонической эпилепсией (ЮМЭ). Оказалось, что практически все случаи аггравации (*n* = 85) были отмечены у детей (до 8 лет), у которых на ЭЭГ регистрировалась эпилептиформная активность по типу роландических спайков (синоним: ДЭПД). Только в 1 случае (пациент 14 лет с ЮМЭ) сообщалось об ухудшении течения эпилепсии без эпилептиформной активности в виде ДЭПД на ЭЭГ. Таким образом, ухудшение было отмечено у пациентов с ФЭДСИМ-ДЭПД практически в 1/3 случаев (28,6 %). Можно сделать вывод о необходимости с осторожностью рассматривать назначение ламотриджина у пациентов детского возраста (особенно до 7–8 лет) с эпилептиформной активностью в виде ДЭПД на ЭЭГ, однако у оставшихся пациентов (*n* = 212) с ФЭДСИМ-ДЭПД был достигнут высокий эффект Сейзара.

По этой причине важно дифференцировать структурную фокальную эпилепсию от ФЭДСИМ-ДЭПД. ФЭДСИМ-ДЭПД – форма эпилепсии со структурными изменениями в мозге, патофизиологические механизмы которой, по всей вероятности, характерны для возрастзависимых фокальных эпилепсий детства, однако ее течение в развернутом периоде может быть

значительно более тяжелым, чем при возрастзависимых фокальных эпилепсиях детства (вероятно, как следствие сочетания структурных изменений преимущественно белого вещества головного мозга и предрасполагающих генетических факторов) (К.Ю. Мухин и соавт., 2010; К.Ю. Мухин, 2024). Профессор К.Ю. Мухин (2024) отмечал, что, несмотря на то что при ФЭДСИМ-ДЭПД имеется преобладание фокальных и БТКП, в неврологическом статусе у большинства пациентов – очаговые неврологические нарушения, а по данным нейровизуализации диагностируются структурные изменения в головном мозге, при ФЭДСИМ-ДЭПД, как и при возрастзависимых фокальных эпилепсиях детства, следует с осторожностью назначать карбамазепин/окскарбазепин, особенно у детей дошкольного возраста, по причине высокого риска аггравации приступов и диффузных эпилептиформных изменений на ЭЭГ. По всей видимости, ламотриджин, как и другие блокаторы натриевых каналов, прежде всего у детей дошкольного возраста может влиять на звенья эпилептогенеза при данных формах эпилепсий, в основе которых предположительно лежит возрастная задержка или повреждение процессов миелинизации и созревания проводящих систем мозга, способствуя у ряда пациентов усугублению течения эпилепсии. Вместе с тем в отличие от других блокаторов натриевых каналов у ламотриджина отмечается широкий противоэпилептический спектр благодаря комплексному механизму действия. Он эффективен при различных типах эпилептических приступов – от фокальных и БТКП до абсансов и тонических приступов.

Приводим клинический случай наблюдаемого нами пациента, демонстрирующий эффективность Сейзара при ФЭДСИМ-ДЭПД и синдроме инфантильных эпилептических спазмов в анамнезе.

Клинический случай 1

Пациентка А., *8 лет. Диагноз: ФЭДСИМ-ДЭПД; трансформация из синдрома инфантильных эпилептических спазмов. Клиническая ремиссия с 1 года 6 мес (в течение 6 лет). ДЦП, тетрапаретическая форма.*

Анамнез жизни. *Ребенок от 3-х родов на сроке 34 нед (раннее излитие вод, экстренное кесарево сечение), масса тела при рождении 1820 г, длина тела 43 см. Внутрижелудочковое кровоизлияние. Искусственная вентиляция легких проводилась в течение 5 сут, до 1 мес девочка находилась в отделении патологии новорожденных. Психомоторное развитие с задержкой, улучшилось после купирования приступов (начала ползать и лепетать).*

Анамнез заболевания. *В 2 мес на ЭЭГ была выявлена эпилептиформная активность, в 5 мес на ЭЭГ – картина гипсаритмии при отсутствии приступов. В 6 мес дебют приступов по типу инфантильных эпилептических спазмов (5 приступов в серию, 2 серии).*

Неврологический статус. *Черепные нервы: частичная атрофия зрительных нервов, расходящееся косоглазие. Псевдобульбарный синдром. В двигательной сфере: мышечный тонус повышен, клонусы стоп. Самостоятельно садится, ползает, встает у опоры. Мелкая моторика нарушена. Произносит отдельные слова. Навыки самообслуживания не сформированы.*

Магнитно-резонансная томография головного мозга: *перивентрикулярная лейкомаляция, больше справа.*

Фармакологический анамнез. *Получала вальпроевую кислоту, леветирацетам – без эффекта, вигабатрин – временный эффект. Инфантильные эпилептические спазмы прекратились на фоне приема глюкокортикостероидов (гидрокортизон 10 мг/кг/сут) в возрасте 1,6 года. Значительно улучшились показатели ЭЭГ (трансформация от гипсаритмии до региональной эпилептиформной активности индексом <10 %). Леветирацетам был отменен. Продолжала прием вальпроевой кислоты. Индекс эпилептиформной активности в динамике увеличился до 30 %; после этого в терапию был добавлен Сейзар, что привело к снижению индекса эпилептиформной активности на ЭЭГ. В дальнейшем девочка была постепенно переведена на альтернативную монотерапию Сейзаром в дозе 5 мг/кг/сут (с учетом потенциальных ПЭ вальпроевой кислоты) и наблюдалась эпилептологом каждые 6 мес. На фоне монотерапии Сейзаром ремиссия сохраняется, переносимость лечения улучшилась.*

Переносимость терапии. Хорошая переносимость Сейзара отмечалась у подавляющего большинства пациентов – 573 (91,3 %). ПЭ, связанные с терапией Сейзаром, зарегистрированы у 55 (8,76 %) пациентов. В большинстве случаев отмечались преходящие нарушения в виде головокружения, головной боли, тремора, тошноты, которые не потребовали отмены препарата.

Аллергические реакции имели преимущественно кожные проявления – аллергическую кожную сыпь, которая была отмечена в 37 (5,8 %) случаях из 628 и появилась в течение первых 2 мес терапии. Ангионевротический отек (отек Квинке) зарегистрирован у 1 пациента. Аллергические реакции были единственной причиной отмены Сейзара из-за плохой переносимости; необходимость в отмене препарата в связи с проблемами переносимости возникла у 15 (2,4 %) пациентов из 628. В остальных случаях кожная сыпь была транзиторной, не потребовала отмены препарата, и ее связь с приемом ламотриджина не доказана.

В 2 случаях Сейзар был введен в терапию у пациенток репродуктивного возраста с целью снижения дозы вальпроата в связи с выраженными нарушениями менструального цикла, повышением массы тела, алопецией, отеками. Снижение дозы вальпроата вдвое (до 750 мг/сут) в комбинации с Сейзаром привело к значительному улучшению переносимости терапии. Одна

пациентка родила здорового ребенка на монотерапии Сейзаром в дозе 350 мг/сут.

Улучшение настроения (у взрослых пациентов), а также поведения, развития и обучения (детей) на фоне терапии Сейзаром отмечено у 380 (60,5 %) из 628 пациентов. В 5 случаях на фоне терапии Сейзаром в связи с улучшением психического состояния у взрослых пациентов с ранее диагностированной депрессией стала возможной отмена антидепрессантов. Ни в одном случае не было отмечено негативного влияния Сейзара на память, внимание, настроение и поведение (по оценке пациентов и родителей, в ряде случаев – нейропсихолога).

Высокую эффективность и хорошую переносимость Сейзара подтверждает факт приверженности лечению: 500 (79,6 %) из 628 пациентов продолжили прием препарата за период наблюдения (который варьирует от 6 мес до 7 лет).

Обсуждение

Эффективность Сейзара в общей группе пациентов. Терапевтическая клиническая ремиссия при приеме Сейзара (n = 628) в нашем исследовании была достигнута у 306 (48,72 %) из 628 пациентов; уменьшение частоты приступов на 50 % и более наблюдалось дополнительно у 157 (25 %) пациентов из 628. Таким образом, в целом терапевтический эффект (ремиссия или урежение приступов на 50 % и более) получен у 463 (73,7 %) из 628 пациентов. При этом почти половину (48,72 %) случаев хорошего эффекта составила клиническая ремиссия. Принимая во внимание преобладание в исследовании пациентов с труднокурабельными формами эпилепсии, этот показатель можно рассматривать как очень высокий. Эффект от лечения не был достигнут в 165 (26,3 %) случаях.

Сходные данные были получены нами при публикации 4-летнего анализа данных терапии Сейзаром у пациентов разного возраста (К.Ю. Мухин и соавт., 2022). Терапевтическая ремиссия при приеме Сейзара была достигнута у 47 (45,2 %) из 104 пациентов. Снижение частоты приступов на 50 % и более наблюдалось дополнительно у 35 (33,6 %) пациентов. В целом терапевтический эффект (ремиссия или урежение приступов на 50 % и более) был достигнут у 82 (78,8 %) пациентов из 104. Важно отметить, что при увеличении числа пациентов более чем в 6 раз (628 против 104) и значительном увеличении длительности наблюдения (анализ за 7-летний период) показатели эффективности Сейзара остались стабильно высокими, и были получены даже более высокие показатели по сравнению с данными нашего анализа от 2022 г.: терапевтическая ремиссия 48,72 % (против 45,2 % в 2022 г.). Общий показатель эффективности остается стабильным: 78,8 % в 2022 г. и 73,7 % в настоящем анализе.

В близком по структуре к нашему исследованию анализе А.М. Пивоваровой, З.К. Горчхановой (2021) с участием 78 пациентов с различными формами эпилепсии от 4 до 21 лет (средний возраст 9 лет) терапевтический эффект (наступление клинической ремиссии или снижение частоты приступов более чем на 50 %) был достигнут у 65,4 % пациентов (73,7 % – в нашем исследовании), а клиническая ремиссия – у 34,5 % пациентов (48,72 % – в нашем исследовании).

Эффективность Сейзара в зависимости от формы эпилепсии. Наибольшую эффективность Сейзар продемонстрировал при фокальных эпилепсиях (структурных, предположительно структурных, структурно-генетических и неустановленной этиологии), а также при синдромах ИГЭ.

Сейзар был наиболее эффективен в группе «структурные/предположительно структурные/с неустановленной этиологией фокальные эпилепсии» (n = 496). Доля пациентов с высоким терапевтическим ответом (ремиссия или снижение частоты приступов на 50 % и более) достигла 75 % (372 пациента); при этом клиническая ремиссия была достигнута у 282 (56,85 %) из 496 пациентов. Сейзар был наиболее эффективен при фокальных приступах и фокальных приступах с переходом в БТКП. Эффект на приступы отсутствовал в 124 (25 %) случаях.

Анализ данных ЭЭГ показал, что Сейзар эффективен при фокальных приступах с региональной и мультирегиональной эпилептиформной активностью. У детей, достигших ремиссии на фоне терапии Сейзаром, превалировало расположение эпилептогенного очага в затылочных отделах. Однако эффект отмечен и в случае лобной, височной и мультирегиональной локализации эпилептиформной активности.

Показание к назначению ламотриджина при фокальных приступах включено во все международные и национальные рекомендации (прежде всего ILAE), национальные рекомендации, рекомендации отдельных эпилептологических центров, экспертов в эпилептологии, которые являются ориентиром для выбора АЭП. В соответствии с рекомендациями ILAE по инициальной монотерапии АЭП при различных типах эпилептических приступов и эпилептических синдромах (T. Glauser и соавт., 2013) ламотриджин рекомендован к применению при фокальных приступах у взрослых (рекомендации класса С) и у детей (рекомендации класса D). C.P. Panayiotopoulos (2007, 2010) рекомендует применение ламотриджина при фокальных приступах разных типов и БТКП и относит его к группе препаратов 1-й линии при фокальных приступах разных типов с вторичной генерализацией или без нее. Многочисленные исследования демонстрируют эффективность ламотриджина при фокальных эпилепсиях, в том числе у детей (M. Brodie и соавт., 1995);

T.F. Barron, 2000; E. Schlumberger и соавт., 1992). Начиная с наиболее ранних исследований и до настоящего времени авторы также подчеркивают более благоприятные параметры переносимости ламотриджина по сравнению с другими АЭП, в том числе у детей (M. Brodie и соавт., 1995; Y.T. Liu и соавт., 2016). Также авторы подчеркивают, что ламотриджин эффективен у детей с фокальными приступами как в политерапии, так и в монотерапии (T. Barron, 2000; Y.T. Liu и соавт., 2016).

Систематический обзор Y.T. Liu и соавт. (2016) применения ламотриджина в монотерапии у детей, включающий 9 рандомизированных контролируемых исследований с участием 1016 пациентов, показал, что эффективность ламотриджина в монотерапии по параметру достижения полного контроля над приступами существенно не отличалась по сравнению с группами карбамазепина и вальпроата, при этом ламотриджин имел преимущества по переносимости. Систематический анализ Кокрановской базы данных (M. Panebianco и соавт., 2020) продемонстрировал эффективность добавочной терапии ламотриджином даже у пациентов с резистентными к терапии фокальными приступами. 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 (>5 лет) течения эпилепсии до назначения ламотриджина). По нашим данным, эффективность лечения Сейзаром при фокальных формах эпилепсии была достигнута и при применении суточных 200 мг и менее, в том числе при однократном приеме препарата на ночь.

У 2 пациентов со структурной фокальной эпилепсией в нашем наблюдении в связи с высокой эффективностью Сейзара был осуществлен успешный переход с политерапии на монотерапию Сейзаром. В том числе Сейзар был высокоэффективен у изначально резистентного к терапии пациента 20 лет с диагнозом «дисэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль левой затылочно-височной области, состояние после удаления опухоли; структурная фокальная височная эпилепсия слева». У данного пациента после операции приступы продолжались на фоне приема лакосамида и вальпроата, планировались 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. Ремиссия сохраняется >10 лет, ПЭ отсутствуют. В связи с длительной ремиссией проводится медленное снижение дозы ламотриджина.

Другой пациент, 32 лет, 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 с декабря 2008 г. по настоящее время (>16 лет), ПЭ отсутствуют). В связи с длительной ремиссией проводится медленное снижение дозы ламотриджина.

Приводим клинический случай наблюдаемой нами пациентки, демонстрирующий высокую эффективность и хорошую переносимость Сейзара у девочки с фокальной структурной эпилепсией и ДЦП, у которой эпилептические приступы имели фармакорезистентное течение до назначения Сейзара.

Клинический случай 2

Пациентка Б., *14 лет. Диагноз: структурная фокальная эпилепсия. Приступы: фокальные с переходом в БТКП со статусным течением; фокальные приступы с нарушением сознания и остановкой активности и без такового, с вегетативными проявлениями, в бодрствовании и во сне. Клиническая ремиссия в течение 3,5 года. ДЦП, спастическая диплегия. Носитель вентрикулоперитонеального шунта.*

Анамнез жизни. *Роды на 26-й неделе. Масса тела при рождении 1000 г, длина тела 32 см. Искусственная вентиляция легких в течение 4 дней. Диагностированы внутрижелудочковое кровоизлияние III–IV степени, сепсис; с 2 мес девочка находилась в профильном отделении для новорожденных по поводу нарастающей гидроцефалии. В 2,5 мес проведено стентирование водопровода, в 3 мес – вентрикулоперитонеальное шунтирование справа. Несколько раз проводилась коррекция шунтирующей системы в связи с дисфункцией шунта.*

Анамнез заболевания. *Дебют приступов в 1,5 года на фоне повышения температуры тела до 38,5 °С: во сне развился фокальный версивный приступ с переходом в БТКП со статусным течением. Второй приступ развился через год, без повышения температуры тела. Затем приступы повторялись с частотой 1 раз в месяц. Был назначен препарат вальпроевой кислоты с постепенным увеличением дозы до 400 мг/сут – приступы стали короче (длительностью несколько минут). Через 1 год (в 5 лет) был добавлен окскарбазепин в дозе 600 мг/сут. Фокальные приступы с трансформацией в БТКП со статусным течением участились до 1 эпизода в 2 нед, впервые развились фокальные приступы с остановкой активности и вегетативными симптомами, длительностью до 10 с. Проведена замена окскарбазепина на леветирацетам 700 мг/сут в комбинации с вальпроатом 600 мг/сут. Приступы прекратились и отсутствовали около 8 мес. После возобновления фокальных приступов с частотой 1 раз в 1 мес дозу леветирацетама увеличили до 800 мг/сут. Приступы отсутствовали около 3 лет. В 9 лет было принято*

решение снизить дозу вальпроата (концентрация вальпроевой кислоты в крови составила 125 мкг/мл), но через несколько месяцев возобновились фокальные приступы с вегетативными симптомами, длительностью до 2 мин, с частотой 1 эпизод в несколько дней. Дозу вальпроата увеличили до 600 мг/сут. Отмечено учащение приступов в бодрствовании и во сне до ежедневных. Далее, в возрасте 10 лет, дозу леветирацетама постепенно увеличили до 1400 мг/сут и снизили дозу вальпроата до 450 мг/сут – без эффекта. В 10 лет проведена замена вальпроата на топирамат 100 мг/сут. Длительность (до нескольких секунд) и интенсивность приступов сократились, но на фоне приема топирамата в дозе 150–200 мг/сут девочка стала хуже подбирать слова, ухудшилась память, отмечалось учащение приступов. С конца мая 2022 г. стали проводить постепенную замену топирамата на Сейзар. При приеме Сейзара в дозе 100 мг утром и 75 мг вечером (суммарно 175 мг/сут (4 мг/кг)) приступы прекратились. После отмены топирамата отмечено улучшение со стороны когнитивной сферы. Приступы отсутствуют с сентября 2022 г. (с возраста 11 лет). Девочка продолжила прием леветирацетама 1600 мг/сут + Сейзар. В связи с низкой концентрацией ламотриджина в крови (3,0 мкг/мл, ранее – 4,13, в дальнейшем – 4,17 мкг/мл) было принято решение постепенно увеличить дозу Сейзара до 150 мг утром и 125 мг вечером (суммарно 275 мг/сут (5,2 мг/кг)). Переносимость лечения хорошая.

***Неврологический статус.** Общемозговых и менингеальных симптомов нет. Речь развернутыми фразами. Альтернирующее сходящееся косоглазие. Легкая дизартрия. Нижняя спастическая диплегия. Самостоятельно сидит, садится. Ходит при поддержке за две руки.*

***По данным МРТ головного мозга:** состояние после стентирования водопровода и установки вентрикулоперитонеального шунта. Вентрикуломегалия, порэнцефалическая киста правой лобной доли.*

Многократно проводились электроэнцефалографические исследования. На ранних ЭЭГ: региональные роландические спайки (ДЭПД), доминирующие в левом полушарии.

***В настоящее время на ЭЭГ:** основной ритм сформирован в пределах нормы (8,5–9,0 Гц), представлен асимметрично с амплитудным акцентом слева, дезорганизован бета-, тета-волнами. В ходе бодрствования и сна регистрируется продолженное региональное аритмичное замедление тета-, реже дельта-диапазона в правой лобно-центральной области. В структуре замедления регистрируются единичные региональные острые волны в правой лобно-центральной области.*

Приводим еще один клинический случай наблюдаемой нами пациентки, который демонстрирует эффективность и хорошую переносимость Сейзара при фокальной эпилепсии неустановленной этиологии у пациентки с фармакорезистентным течением эпилепсии до назначения Сейзара.

Клинический случай 3

***Пациентка В.,** 11 лет. Диагноз: фокальная эпилепсия неустановленной этиологии (следует дифференцировать с генетической эпилепсией). Приступы: фокальные тонические и БТКП во сне. Выраженные когнитивные нарушения, алалия. Атактический синдром. Нарушение эмоциональной сферы со стереотипной двигательной активностью.*

***Анамнез жизни.** Ребенок от 1-й, нормально протекавшей беременности, роды на 41-й неделе, экстренное кесарево сечение (гипоксия плода). Масса тела при рождении 2190 г, длина тела 46 см, оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. Раннее развитие с задержкой психического и речевого развития; начало самостоятельной ходьбы в 1,5 года. Речь никогда не была сформирована. Наследственность не отягощена.*

***Анамнез заболевания.** В возрасте 10 мес родители обратились к врачу в связи с задержкой психомоторного развития ребенка. Назначались ноотропные препараты – без эффекта. В мае 2019 г., в возрасте 5 лет 10 мес, впервые возник БТКП во сне, длительностью 5 мин. Со следующего дня приступы стали повторяться каждую ночь. Была назначена вальпроевая кислота в каплях по 10 капель 3 раза в день (300 мг/сут) – без эффекта. Затем добавлен леветирацетам – отмечалась выраженная возбудимость; леветирацетам отменен. Далее добавляли топирамат, карбамазепин – без эффекта. Карбамазепин заменен на окскарбазепин в дозе до 900 мг/сут. БТКП прекратились, но во сне стали возникать фокальные тонические приступы длительностью несколько секунд, частотой до нескольких приступов за сон. На фоне приема окскарбазепина в дозе 900 мг/сут возникли эпизоды рвоты, доза была снижена до 600 мг/сут – рвота прекратилась. В возрасте 6 лет доза вальпроевой кислоты увеличена до 850 мг/сут. Отчетливых приступов родители не отмечали около 8 мес. Затем приступы вновь возобновились до еженочных (иногда до 5 эпизодов за ночной сон) и во время дневного сна. С апреля 2022 г. – замена окскарбазепина на Сейзар с постепенным увеличением дозы Сейзара до 150 мг/сут. Позднее доза вальпроевой кислоты была снижена до 600 мг/сут. С ноября 2024 г. отчетливых приступов родители не наблюдают. В июне 2025 г. с учетом нарастания представленности эпилептиформной активности на ЭЭГ доза Сейзара увеличена до 100 мг 2 раза в день (суммарно 200 мг/сут (5 мг/кг)). Пациентка продолжает получать Сейзар в дозе 200 мг/сут в комбинации с вальпроевой кислотой в дозе 600 мг/сут.*

***Неврологический статус.** Неструктурированные вокализмы, отдельные слоги. Нарушение осанки. Деформация левой стопы. На коже спины, реже на животе –*

крупные депигментированные пятна. Активные движения в основном левой рукой. Асимметрии лицевой мускулатуры нет. Мышечный тонус умеренно повышен в левой руке. Сухожильные рефлексы живые, равномерные. Походка шаткая. Ходит на полусогнутых ногах с легким наклоном туловища вперед.

По данным МРТ головного мозга: *диффузная церебральная атрофия неспецифического, предположительно перинатально-резидуального характера; расширение субарахноидальных пространств преимущественно лобных долей, борозд больших полушарий; вентрикуломегалия; расширение большой затылочной цистерны.*

Кариотип 46, XX. Тандемная масс-спектрометрия (спектр ацилкарнитинов, аминокислот), исследование на органические ацидурии – нарушений не выявлено. Рекомендованное генетиком полногеномное или полноэкзомное секвенирование не проведено.

При анализе ВЭМ в возрасте 9 лет: основной ритм сформирован в пределах нормы (9,5–10,0 Гц). В бодрствовании регистрируется региональная эпилептиформная активность в виде комплексов пик–волна в левой заднелобно-височно-теменной области. Во сне регистрируется мультирегиональная эпилептиформная активность в виде редких комплексов пик–волна, острая–медленная волна в левой лобно-центрально-височной области, независимо – в левой височно-теменно-затылочной области, эпизодически в правой лобно-центрально-височной области. Во сне регистрируются нерегулярные бифронто-центральные эпилептиформные разряды комплексов пик–волна длительностью до 1,0–1,5 с. Во сне зарегистрирован фокальный асимметричный тонический приступ без отчетливой электроэнцефалографической инициации, длительностью около 20 с.

По данным ВЭМ от декабря 2025 г.: *основной ритм сформирован в пределах нормы (10–11 Гц). В бодрствовании зарегистрирован единичный региональный комплекс пик–волна в левой затылочно-теменной области. Во сне регистрируются региональная эпилептиформная активность в виде региональных комплексов пик–волна, острая–медленная волна в левой центрально-височно-лобной области с захватом вертекса (Cz) и распространением на правую лобно-центральную область, короткие диффузные эпилептиформные разряды в виде сгруппированных комплексов пик–волна, острая–медленная волна, иногда полипик–волна, длительностью 0,2–1,5 с.*

Пациентка получает Сейзар в дозе 200 мг/сут в комбинации с вальпроевой кислотой в дозе 600 мг/сут.

Идиопатические генерализованные формы эпилепсии. Эффективность Сейзара также была высокой в данной группе. Из 35 пациентов с ИГЭ положительный эффект в виде снижения частоты приступов на 50 % и более или достижения клинической ремиссии был отмечен у 26 пациентов (74 %); при этом клиническая ремиссия имела место у 14 (40 %) из 35 пациентов. Сейзар был особенно эффективен при абсансных формах эпилепсии (детской и юношеской).

Основная комбинация АЭП в этой группе представлена сочетанием Сейзара и вальпроата или этосуксимида. Эффект на приступы отсутствовал в 9 (25,7 %) случаях. У 1 пациента с юношеской абсансной эпилепсией (ЮАЭ) было отмечено ухудшение в виде присоединения генерализованных приступов по типу миоклоний век.

По данным многоцентрового исследования (М.В. Бархатов, 2021), оценивающего эффективность и переносимость Сейзара у 54 пациентов женского пола (от 4 до 40 лет) с ИГЭ, также продемонстрированы эффективность и хорошая переносимость терапии. При стартовой монотерапии наибольшее число ремиссий было достигнуто у пациенток с изолированными генерализованными тонико-клоническими приступами (ГТКП). Ламотриджин также эффективно подавлял эпилептиформную активность на ЭЭГ: у 8 (50 %) пациенток из 16 наступила электроэнцефалографическая ремиссия. При назначении ламотриджина в качестве второй монотерапии ремиссия наступила у 87,5 % пациенток. В нашем наблюдении высокий терапевтический эффект был достигнут у 74 % пациентов с ИГЭ.

Сложность выбора препарата у пациенток с ИГЭ обусловлена, с одной стороны, высокой эффективностью вальпроата (препарата, не рекомендованного у женщин в связи с неблагоприятным влиянием на репродуктивную функцию и высоким тератогенным потенциалом), а с другой – перспективой длительного лечения и достаточно высокой вероятностью рецидива при отмене АЭП (в большинстве случаев). Исключение составляет детская абсансная эпилепсия (ДАЭ), при которой предполагается хороший прогноз в отношении купирования приступов на фоне монотерапии у большинства пациентов.

Хотя при данных формах в большинстве случаев высокоэффективен вальпроат, и ремиссия приступов с высокой вероятностью будет достигнута на фоне терапии вальпроатом, 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; P. Wolf, 1992; Grunewald, 2010), нарушения режима сна, пропуск приема АЭП или отказ от терапии приводят к рецидиву приступов у подавляющего большинства пациентов 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 (К.Ю. Мухин, 2017; E.M. Yacubian, 2017).

Таким образом, терапия у пациентов с ИГЭ 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 он 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, включая отсутствие неблагоприятных нейроэндокринных ПЭ, влияния на массу тела, низкий тератогенный потенциал, отсутствие 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 таблетке позволяет принимать препарат 1 раз в сутки, что повышает комплаентность терапии.

Приводим клинический случай пациента, демонстрирующий клиническую эффективность Сейзара с достижением ремиссии при ИГЭ, а также хорошую переносимость при замене этосуксимида на монотерапию Сейзаром с последовательным повышением его дозы до 300 мг/сут (6 мг/кг).

Клинический случай 4

Пациент Г., *13 лет. Диагноз: абсансная ИГЭ (следует дифференцировать между ЮАЭ и ДАЭ). Приступы: изолированные типичные абсансы. Клиническая ремиссия длительностью >2 лет (с февраля 2024 г.).*

Анамнез жизни. *Перинатальный анамнез не отягощен. Раннее развитие по возрасту. Учится в школе на «отлично».*

Анамнез заболевания. *В возрасте 9 лет впервые возникли приступы с остановкой активности, фиксацией взора с отсутствием реактивности, возможно, с жевательными движениями, длительностью 5–6 с, после приступа состояние обычное; частота – несколько раз в день. При проведении ВЭМ обнаружена эпилептиформная активность в виде спонтанных и – при гипервентиляции – генерализованных регулярных повторяющихся комплексов пик–волна 3 Гц, длительностью 4–6 с, коррелирующих с типичными абсансами. Во сне зарегистрированы сгруппированные диффузные билатерально-асинхронные регулярные и нерегулярные комплексы пик–волна продолжительностью 1–2 с. Был назначен этосуксимид в дозе 500 мг/сут – без эффекта, участились головные боли. Проведена замена этосуксимида на Сейзар с постепенным увеличением дозы Сейзара. Частота головных болей снизилась. По данным контрольных ВЭМ на фоне приема доз Сейзара 100 мг/сут, 200 мг/сут, типичные абсансы сохранялись преимущественно при гипервентиляции. На фоне увеличения дозы Сейзара до 300 мг/сут (6 мг/кг) (концентрация ламотриджина в крови – 6,8 мкг/мл) абсансы прекратились. При проведении ВЭМ абсансы не регистрируются.*

Неврологический статус. *Общемозговых, менингеальных, очаговых симптомов нет.*

По данным МРТ головного мозга: *внутричерепных объемных новообразований, очаговых изменений головного мозга не выявлено.*

Генетические и предположительно генетические эпилепсии и ЭЭ–ЭРЭ. Как уже было сказано выше, в данной группе эффективность Сейзара составила 67,0 % (65 пациентов из 97), а терапевтическая ремиссия при его приеме была достигнута у 10 (10,3 %) из 97 пациентов (включая пациентов с ЭМАП и с эпилепсией с миоклонией век). Следует отметить, что данная группа включала пациентов с очень тяжелыми формами эпилепсии и резистентностью ко многим АЭП.

Наибольший эффект был достигнут у пациентов с ЭМАП (в 1 случае заболевание было вызвано мутацией в гене *KIAA2022*) и с эпилепсией с миоклонией век. Также хороший эффект получен при генетических эпилепсиях с фокальными приступами, в том числе при мутациях в гене *ANKRD1* (ремиссия), при синдроме Леннокса–Гасто (вызванном мутацией *TBC1D24)* (значительное улучшение) и при генетической генерализованной эпилепсии (ГГЭ) (включая случай с мутацией *CACNA1H)*. Две пациентки с ГГЭ находятся в состоянии ремиссии (длительностью >4 лет) и получают Сейзар в монотерапии (одна пациентка – 200 мг однократно утром). Отсутствие существенного эффекта отмечено у 32 (33 %) пациентов, особенно при мутациях, связанных с фебрильными приступами: *SCN1A, SCN9A* и *PCDH19*. Наименее эффективной терапия Сейзаром была при тонических приступах, атипичных абсансах и миоклонических приступах при ГГЭ (за исключением ЭМАП).

Безусловно, очень большое значение имеет отсутствие отрицательного влияния ламотриджина (а также сведения о его потенциально положительном эффекте) на когнитивные функции при ЭЭ–ЭРЭ, по данным обзора литературы, изучающего когнитивные и поведенческие эффекты АЭП именно в популяции пациентов с ЭЭ–ЭРЭ (A. Strzelczyk, 2022). В нашем исследовании ни в одном из случаев пациентами или их родителями не было отмечено негативного влияния на когнитивные функции и психическую сферу при приеме Сейзара.

Приводим клинический случай пациента, который демонстрирует высокую эффективность и хорошую

переносимость Сейзара у мальчика с ЭМАП, у которого эпилептические приступы были резистентными к проводимой терапии АЭП, а также развились когнитивные и поведенческие нарушения до начала терапии Сейзаром.

Клинический случай 5

Пациент Д., *6 лет. Диагноз: ЭМАП. Этиология: вероятно генетическая. Приступы: ГТКП, миоклонические, миоклонически-атонические. Клиническая ремиссия длительностью 2,5 года.*

Анамнез жизни. *Ребенок от 2-й беременности, 2-х родов на сроке 38 нед, с однократным обвитием пуповины вокруг шеи. Оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. Выписан на 5-е сутки. Рос и развивался по возрасту – пошел самостоятельно в 1 год 1 мес. Фразовая речь появилась в 2 года. Посещал детский сад. Наследственность не отягощена.*

Анамнез заболевания. *Дебют приступов в 3 года 6 мес: развился короткий ГТКП в бодрствовании. Через 1 день ГТКП повторился в состоянии активного бодрствования. Был назначен препарат вальпроевой кислоты в дозе 400 мг/сут. Быстро, в течение нескольких дней, присоединились миоклонические и миоклонически-атонические приступы длительностью до 1–2 с, частотой до 10 в день. Через 2 нед от начала терапии вальпроевой кислотой был добавлен топирамат в дозе 37,5 мг/сут. Частота миоклонических, миоклонически-атонических приступов сократилась до 2–3 эпизодов в день, но через 1 нед повторился ГТКП. Дозу топирамата постепенно увеличили до 100 мг/сут. ГТКП стали повторяться несколько раз в день. Дозу вальпроевой кислоты увеличили до 600 мг/сут. Приступы сохранялись. Через 2 нед к комбинации вальпроат + топирамат был добавлен леветирацетам с увеличением дозы до 500 мг/сут. На этом фоне сохранялись ГТКП с частотой 2–3 в день, присоединились ГТКП во сне, миоклонически-атонические приступы стали учащаться до нескольких десятков в день. Через 1 мес после добавления леветирацетама (в возрасте 4 года) стали проводить замену леветирацетама на Сейзар с постепенным увеличением его дозы с 3 до 75 мг/сут (4 мг/кг/сут). Через 2 нед от начала приема Сейзара, на фоне приема в дозе 6,25 мг/сут, частота приступов сократилась более чем в 2 раза. Через 1,5 мес от начала приема Сейзара, на фоне приема в дозе 50 мг/сут, а также полной отмены леветирацетама приступы прекратились. Далее продолжили увеличивать дозу Сейзара, доведя ее до 75 мг/сут (4 мг/кг/сут). Таким образом, мальчик продолжил принимать политерапию: Сейзар 75 мг/сут + вальпроевая кислота 600 мг/сут + топирамат 100 мг/сут. С началом приступов родители обратили внимание, что у ребенка ухудшилось поведение, он стал расторможенным, уменьшился его словарный запас. В связи с этим через 6 мес после прекращения приступов было принято решение о постепенном снижении дозы топирамата, далее через 1 год проведена его полная отмена. Поведение мальчика постепенно нормализовалось, улучшилась память, он стал быстро запоминать стихотворения и с удовольствием рассказывать их. В связи со снижением концентрации ламотриджина в крови (5 мкг/мл) (референсные значения концентрации ламотриджина в крови – 4–10 мкг/мл) доза Сейзара была увеличена до 100 мг/сут (4,5 мг/кг/сут). Ребенок продолжает принимать Сейзар 100 мг/сут + вальпроевая кислота 600 мг/сут.*

Неврологический статус. *Фразовая речь четкая. Общемозговых и менингеальных симптомов нет. Черепные нервы: движения глазных яблок в полном объеме. Асимметрии лицевой мускулатуры нет. Мышечный тонус умеренно снижен. Сухожильные рефлексы равномерные. В позе Ромберга пошатывается. Интенции нет.*

По данным МРТ головного мозга: *данных, указывающих на структурную патологию, не выявлено.*

Полное секвенирование экзома: *патогенные мутации не выявлены.*

По данным ВЭМ в возрасте 3 года 6 мес: *основной ритм сформирован в пределах возрастной нормы (6–7 Гц). Регистрируется теменной ритм Дозе. В бодрствовании регистрируются эпизодические короткие диффузные билатерально-асинхронные нерегулярные эпилептиформные изменения в виде комплексов пик–волна амплитудой 150–350 мкВ, с региональным акцентом в левой теменно-задневисочной области. В бодрствовании зарегистрировано несколько генерализованных миоклонико-атонических приступов и миоклонических приступов, синхронно сопровождавшихся на ЭЭГ появлением диффузных эпилептиформных разрядов в виде высокоамплитудных комплексов пик–волна, полипик–волна длительностью около 1 с, с последующим уплощением электрической активности около 1 с. Во сне регистрируются частые короткие диффузные билатерально-асинхронные, нерегулярные эпилептиформные изменения в виде комплексов пик–волна, полипиков с региональным акцентом в левой теменно-задневисочной области.*

В настоящее время на ЭЭГ: *основной ритм сформирован в пределах нормы (8,5–9 Гц). Эпилептиформная активность в бодрствовании и во сне не регистрируется.*

Когнитивные и поведенческие нарушения у этого пациента можно расценивать как клинические проявления ЭМАП, поскольку данная форма эпилепсии рассматривается, согласно новой классификации эпилептических синдромов (ILAE 2022), как ЭЭ–ЭРЭ. Но нельзя исключить, что предшествующая терапия АЭП также могла оказать негативное влияние на познавательные функции и поведение ребенка.

Эффективность Сейзара при синдроме Ретта. Среди генетических синдромов, при которых Сейзар был высокоэффективен у наших пациентов, на первое место хотелось бы поставить синдром Ретта. В рамках наше-

го наблюдения Сейзар получали 12 девочек с синдромом Ретта. Важно отметить, что Сейзар был эффективен у всех наших пациентов с синдромом Ретта: приступов не отмечалось от нескольких месяцев до 1–2 лет после введения (или повышения дозы) Сейзара у 6 девочек, а у остальных 6 пациенток имело место улучшение с неполным купированием приступов (приступы протекали реже, легче, отмечалось улучшение показателей ЭЭГ и поведения). ПЭ не наблюдалось ни в одном из случаев.

В раннем исследовании P. Uldall и соавт. (1993) представлены 4 случая эффективности ламотриджина у девочек с синдромом Ретта. Во всех случаях отмечались уменьшение частоты приступов более чем на 50 % и улучшение общего состояния. Назначение ламотриджина было обусловлено данными о повышении уровня глутамата в цереброспинальной жидкости у пациентов с синдромом Ретта, поскольку ингибирование высвобождения этого нейромедиатора является одним из механизмов противоэпилептического действия данного препарата.

M. Pintaudi и соавт. (2015) обследовали 165 пациенток с синдромом Ретта, 130 из них страдали эпилепсией. Монотерапия была первым вариантом лечения у большинства пациенток. Вальпроаты и карбамазепин были одинаково эффективными у пациенток с синдромом Ретта, у которых приступы начались в возрасте 4–5 лет, в то время как ламотриджин был эффективен у пациенток с более поздним дебютом эпилепсии. Авторы рекомендуют применять ламотриджин, наряду с вальпроатом и карбамазепином, как АЭП первого выбора для лечения эпилепсии при синдроме Ретта.

X. Bao и соавт. (2013) обследовали 685 пациенток с синдромом Ретта в возрасте от 1 года 4 мес до 54 лет 2 мес. Эпилепсия была диагностирована у 61 % из них, причем у половины – с дебютом до 5 лет. В качестве АЭП предпочтение было отдано вальпроатам (у 47 % пациенток), карбамазепину (39 %), ламотриджину (30 %), леветирацетаму (24 %) и топирамату (19 %).

N. Krajnc и соавт. (2011) обследовали 19 пациенток с синдромом Ретта, среди которых у 84 % была диагностирована эпилепсия со средним возрастом дебюта 4 года. Ремиссия при монотерапии после первого назначения антиконвульсанта была достигнута в 56 % случаев. После назначения другого АЭП, также в монотерапии, ремиссия была достигнута у 18,5 % пациенток. Ламотриджин (а также вальпроат и карбамазепин) наиболее часто применялись в монотерапии. Ламотриджин или карбамазепин в монотерапии были эффективны у половины пациенток, вальпроат – в 75 % случаев. Отмечена четкая тенденция к ремиссии эпилептических приступов в возрасте старше 15 лет.

Применять ламотриджин в лечении эпилепсии при синдроме Ретта рекомендует и D.G. Glaze (2012).

Приводим клинический случай высокой эффективности Сейзара, применявшегося в монотерапии, у нашей пациентки с синдромом Ретта.

Клинический случай 6

Пациентка М., *14 лет. Диагноз: синдром Ретта. Генетическая эпилепсия с фокальными приступами.*

Анамнез заболевания. *Дебют эпилепсии в 4,5 года: утром после пробуждения развился БТКП продолжительностью 1 мин, купировался самостоятельно. После этого было проведено обследование. ВЭМ (2017 г.): мультирегиональная эпилептиформная активность индексом в среднем 50–60 %, максимально до 80–90 %, пробеги быстроволновой активности в правом и левом височно-теменно-затылочных отделах. АЭП не получала. С 8 лет присоединились асимметричные тонические приступы с морганием глаз, частотой 1 раз в неделю. Введен ламотриджин (Сейзар). Приступы купировались на начальных дозах (25 мг/сут). В дальнейшем принимала Сейзар 75 мг/сут. Приступов не отмечалось. ВЭМ: эпилептиформная активность по типу ДЭПД индексом до 90 %. Через 2 года отсутствия приступов (в возрасте 10 лет) они возобновились (фокальные моторные приступы, утром после пробуждения, 4–6 раз в год). На ЭЭГ в динамике отмечалось улучшение в виде снижения распространенности эпилептиформной активности. Доза Сейзара не повышалась в связи с отказом матери. В июне 2025 г. возникла серия БТКП, после которых развился, вероятно, бессудорожный эпилептический статус (в течение 2 сут отсутствовала реакция на окружающее, электроэнцефалография не проводилась). Затем приступы стали происходить кластерами: 4–6 приступов в сутки, интервал между кластерами 1,5 мес. Приступы начинались при засыпании, фокальные моторные, иногда с трансформацией в БТКП. Для купирования применяли диазепам 5 мг, приступы купировались на несколько суток. С этими жалобами родители ребенка обратились к эпилептологу для коррекции лечения.*

На момент консультации: *масса тела 28 кг, рост 158 см, индекс массы тела 5,02 кг/м^2. Принимает Сейзар 37,5 мг 2 раза в день. Наблюдается с диагнозом синдрома Ретта с регрессом психоречевого и моторного развития, координаторными нарушениями, гипервентиляцией, стереотипиями верхних конечностей. Нейромышечный сколиоз, правосторонняя грудная, левосторонняя поясничная деформация IV степени, нестабильная форма. Контрактуры суставов конечностей. Антеторсия бедер. Белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени. Хронический запор. Самостоятельно не передвигается, не говорит, мелкая моторика нарушена.*

На ЭЭГ (2025 г.): *диффузные изменения с преобладанием в записи дизритмии, зональные различия не прослеживаются. Региональная эпилептиформная актив-*

ность в виде редуцированных разрядов острая–медленная волна, преимущественно по правой гемисфере.

Концентрация ламотриджина до приема препарата составила 2 мкг/мл (норма 4–10 мкг/мл). Рекомендовано повышение дозы препарата до 150 мг/сут. При достижении терапевтической дозы приступы купировались.

Эффективность ламотриджина при абсансах и миоклонических приступах при ИГЭ и ГГЭ. Мы выделили обсуждение этих вопросов в отдельный раздел, акцентируя внимание на том, что противоречивые данные об эффективности ламотриджина при подобных типах приступов могут быть связаны со сложностями диагностической интерпретации различных случаев эпилепсии как ИГЭ или ГГЭ. Ламотриджин может быть эффективен в отношении абсансов и миоклонических приступов при ИГЭ, однако способен вызывать аггравацию миоклонических приступов как при ИГЭ, так и при некоторых формах ГГЭ. В рамках новой классификации ILAE 2022 г. 4 формы ИГЭ были выделены в отдельную, четко очерченную группу, имеющую определенные диагностические критерии. Ранее ИГЭ предлагалось рассматривать как часть ГГЭ, что вызывало большие проблемы с интерпретацией полученных данных, так как ИГЭ имеет принципиальные отличия от ГГЭ. Мы надеемся, что многолетний спор в отношении идентичности форм ИГЭ завершился, и это приведет в дальнейшем к значительному улучшению диагностики и интерпретации данных. Однако, к сожалению, далеко не во всех ранее опубликованных исследованиях возможна точная идентификация формы эпилепсии с миоклоническими приступами как ИГЭ или ГГЭ. В связи с этим возможна различная интерпретация данных об аггравации миоклонических приступов.

В соответствии с рекомендациями ILAE по инициальной монотерапии АЭП при различных типах эпилептических приступов и эпилептических синдромах (T. Glauser и соавт., 2013) ламотриджин рекомендован к применению при **абсансах** у детей (рекомендации класса С). C.P. Panayiotopoulos (2007, 2010) относит ламотриджин к препаратам первого выбора при изолированных ГСП и изолированных абсансах, но указывает на возможность аггравации миоклонических приступов. Безусловно, выбор препарата зависит от формы эпилепсии (в том числе проявляющейся абсансами). При ДАЭ основой лечения можно считать этосуксимид; также могут применяться ламотриджин (эффективность может быть несколько ниже) и вальпроат (существенно хуже переносится) (S.K. Kessler и соавт., 2019). По мнению отечественного эксперта В.А. Карлова, абсанс является мишенью для АЭП, действующих на Т-Ca^{2+}-каналы неспецифических ядер таламуса. При ДАЭ целесообразно с учетом ПЭ вальпроатов начинать лечение с сукцинимидов, у пациентов с сочетанием абсансов с другими типами приступов – с вальпроатов. Средствами следующей очереди выбора являются ламотриджин, зонисамид, топирамат. Однако последняя версия рекомендаций NICE выводит ламотриджин при абсансах с 3-й позиции на 2-ю.

Описаны случаи высокого терапевтического эффекта ламотриджина и при генетических эпилепсиях (с установленной генетической причиной) при мутациях в генах кальциевых каналов (X. Hu и соавт., 2022).

Сейзар зарегистрирован в том числе для лечения абсансов в монотерапии у детей с 3-летнего возраста. Эффективность ламотриджина в лечении абсансов была доказана во многих исследованиях. O. Dulac (1994) продемонстрировал, что ламотриджин эффективен при атипичных и типичных абсансах. При ДАЭ ламотриджин был эффективен в купировании абсансов в 73 % случаев. F. Besag и соавт. (1997) констатировали высокую эффективность ламотриджина у 12 пациентов при статусе абсансов. 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. 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. C.P. Panayiotopoulos (2005) рассматривает возможность стартовой монотерапии ламотриджином при ЮАЭ у женщин с целью избежать нередких ПЭ вальпроата на репродуктивную функцию, а в работе 2007 г. отмечает возможность применения ламотриджина при ЮМЭ для лечения резистентных к терапии абсансов. A. Arzimanoglou (2002) рекомендовал назначение ламотриджина в качестве дополнительного препарата в небольших дозах в комбинации с вальпроатом для купирования типичных абсансов у пациентов, резистентных к монотерапии вальпроатом, или при непереносимости терапевтических доз вальпроата. H. Hwang и соавт. (2012) оценивали эффективность и переносимость длительной терапии этосуксимидом, вальпроатом и ламотриджином в монотерапии у 128 детей с недавно диагностированной ДАЭ и доказали равноценную эффективность 3 препаратов. 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 (Hasan и соавт., 2006). В нашем наблюдении при приеме Сейзара у пациента с ЮМЭ отмечалась аггравация миоклоний век (как одного из типов абсансных приступов, согласно классификации ILAE 2022).

Данные литературы в отношении эффекта на **миоклонические приступы** противоречивы прежде всего в связи со сложностью интерпретации разных случаев как ИГЭ или ГГЭ. В частности, наиболее известен потенциал аггравации ламотриджина в отношении миоклонических приступов при синдроме Драве (P. Genton, 2000, A. Arzimanoglou, 2002), ранее известном как «тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества». По новой классификации ILAE 2022 г., синдром Драве относится к категории ЭРЭ с дебютом в младенческом возрасте. По рекомендациям рабочей группы ILAE в рамках новой классификации ILAE 2022 г., ламотриджин может аггравировать приступы при синдроме Драве у маленьких детей, однако может быть эффективен у пациентов более старшего возраста с этим заболеванием.

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; S.J. Wallace, 1996; A. Biraben и соавт., 2000). В рекомендациях рабочей группы ILAE в рамках новой классификации ILAE 2022 г. отмечено, что ламотриджин может аггравировать миоклонические приступы при ЮМЭ в некоторых случаях (E. J. Carrazana и соавт., 2001; A. Biraben и соавт., 2000; E. Trinka и соавт. 2002; E. Hirsch, 2022). Однако другие исследования демонстрируют эффективность ламотриджина в отношении миоклонических приступов при ЮМЭ. 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 ГТКП ($p = 0,04$).

В нашем наблюдении аггравация миоклонических приступов при приеме Сейзара не была зарегистрирована.

C.P. Panayiotopoulos (2007, 2010) отмечает эффективность ламотриджина в лечении ЭМАП. Результаты наших исследований также демонстрируют эффективность ламотриджина в комбинации с вальпроатом в лечении ЭМАП (синдром Дозе) (К.Ю. Мухин, 2000).

В рамках данного исследования мы отметили хороший эффект Сейзара у 4 пациентов с ЭМАП, в 1 случае вызванной мутацией в гене *KIAA2022*.

Результаты проспективного рандомизированного контролируемого длительного, с открытой фазой исследования R. Machado и соавт. (2013), сравнивающего эффективность и переносимость ламотриджина и вальпроата при ЮМЭ, показали, что ламотриджин эффективен у взрослых пациентов с ЮМЭ и лучше переносится, чем вальпроат, хотя основной проблемой переносимости остается более высокая частота реакций идиосинкразии. Пациенты были рандомизированы для приема вальпроата или ламотриджина. Основными критериями эффективности были время от рандомизации до неудачи лечения (отмены препарата) и время от рандомизации до наступления ремиссии. Критериями безопасности лечения являлись частота клинически значимых ПЭ и изменение параметров качества жизни (по опроснику для оценки качества жизни QOLIE-31) после рандомизации. Под ремиссией подразумевалось прекращение всех типов приступов и исчезновение эпилептиформной активности на ЭЭГ. Результаты исследования показали, что время от рандомизации до неудачи лечения значительно не различалось в группах вальпроата и ламотриджина. Показатель ремиссии также не различался в 2 группах; только 8 (19,1 %) пациентов на фоне приема ламотриджина и 6 (19,4 %) получавших вальпроат не достигли ремиссии через 4 мес лечения. ПЭ выявлены у 17,03 % пациентов на фоне приема ламотриджина и у 35,3 % при приеме вальпроата ($p = 0,07$). По всем параметрам QOLIE-31, кроме показателей, связанных с ПЭ, в обеих группах наблюдалось улучшение на 5 баллов.

Переносимость терапии. Как уже было сказано выше, Сейзар хорошо переносило большинство пациентов ($n = 573$ (91,3 %)). ПЭ, связанные с терапией Сейзаром, были зарегистрированы у 55 (8,76 %) пациентов. В большинстве случаев имели место преходящие нарушения в виде головокружения, головной боли, тремора, тошноты, которые не потребовали отмены препарата.

Аллергические реакции имели преимущественно кожные проявления – аллергическую кожную сыпь, которая была отмечена в 37 (5,8 %) случаях из 628 и появилась в течение первых 2 мес терапии. Ангионевротический отек зарегистрирован у 1 пациента. Аллергические реакции были единственной причиной отмены Сейзара из-за плохой переносимости; необходимость в отмене препарата в связи с проблемами переносимости возникла у 15 (2,4 %) пациентов из 628. В остальных случаях кожная сыпь была транзиторной, не потребовала отмены препарата, и ее связь с приемом ламотриджина не доказана.

Известно, что ламотриджин (Сейзар) отличается хорошей переносимостью. Сейзар – один из наиболее «мягких» в отношении ПЭ 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. 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). Риск появления кожной сыпи достоверно повышается при комбинированной терапии, особенно с вальпроатом, и существенно снижается при медленной титра-

ции дозы препарата (в течение 6–8 нед), а также с увеличением возраста ребенка.

В целом преимущества ламотриджина по переносимости отмечены в сравнительных исследованиях. В исследовании S.I. Johannessen и E. Ben-Menachem (2006) при сравнении новых АЭП (ламотриджин, габапентин, леветирацетам и топирамат) ламотриджин находился на 2-м месте после леветирацетама по наилучшей переносимости. По данным наиболее масштабного и фундаментального исследования SANAD, ламотриджин не уступал карбамазепину по клиническим критериям оценки эффективности, однако показал превосходство над карбамазепином по переносимости.

По данным недавно завершенного исследования SANAD II, сравнивавшего ламотриджин с леветирацетамом и зонисамидом, ПЭ были зарегистрированы у 108 (33 %) пациентов на фоне приема ламотриджина, у 144 (44 %) – леветирацетама и у 146 (45 %) – зонисамида. Ламотриджин почти в 2 раза превосходил зонисамид по показателю удержания на терапии и существенно превосходил леветирацетам благодаря преимуществу по лучшей переносимости. Начало лечения ламотриджином ассоциировано с меньшей частотой развития ПЭ по сравнению с леветирацетамом или зонисамидом (в группах пациентов, получающих эти препараты, было отмечено значительно больше психиатрических ПЭ; отмечались ПЭ у пациентов, страдающих депрессией, повышенной тревожностью). Также было отмечено лучшее качество жизни пациентов в группе получавших ламотриджин по сравнению с получавшими леветирацетам и зонисамид (A.G. Marson и соавт., 2021).

Исследование А.М. Пивоваровой и З.К. Горчхановой (2021), включавшее 78 пациентов с различными формами эпилепсии, наблюдающихся в Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, также подтвердило хорошую переносимость Сейзара. В 88,4 % случаев Сейзар переносился без ПЭ, в 4 (5 %) случаях отмечены транзиторные нарушения со стороны центральной нервной системы и желудочно-кишечного тракта (тошнота, головокружение, возбудимость), не требовавшие отмены препарата. Отмена препарата потребовалась лишь в 5 (6,4 %) случаях в связи с возникновением сыпи.

Влияние на когнитивные функции, поведение и настроение, в том числе у пациентов детского возраста. Улучшение поведения и развития, обучения на фоне терапии Сейзаром отмечено в нашем исследовании у 380 (60,5 %) пациентов из 628. Ни в одном случае не было отмечено негативного влияния Сейзара на память, внимание, настроение и поведение (по оценке пациентов, родителей детей и в некоторых случаях – нейропсихолога).

У детей существуют специфические аспекты переносимости АЭП, включая органоспецифическую токсичность и влияние на развитие, поведение и когнитивные функции. Эти вопросы остаются нерешенными к тому времени, когда новый АЭП получает одобрение к применению у детей. И со временем список ПЭ препарата может расширяться, так как в процессе применения появляются новые данные о специфических эффектах АЭП у детей (S. Kayani, D. Sirsi, 2012). Хорошая переносимость ламотриджина у детей доказана в связи с многолетним опытом применения препарата в педиатрической практике. Хорошую переносимость ламотриджина у пациентов детского возраста отмечают многие авторы (А.С. Петрухин и соавт., 2004; O. Dulac, 1994; E. Ben-Menachem, 2003; A. Arzimanoglou, 2002). По данным R. Moavero и соавт. (2017), из новых АЭП ламотриджин относится к АЭП с наилучшей переносимостью у детей и наиболее благоприятным влиянием на их когнитивные функции.

Особым аспектом переносимости противоэпилептической терапии у детей является влияние АЭП на развитие и обучение. Наиболее нейротоксичными препаратами считаются барбитураты, фенитоин и бензодиазепины (M.G. Harbord, 2000; M.R. Trimble и соавт., 1988, 1989; E. Hirsch и соавт., 2003). При этом наибольший риск развития когнитивных нарушений и нарушения поведения имеется при приеме препаратов, усиливающих ГАМКергическое торможение. Топирамат и зонисамид достаточно часто вызывают у детей нарушения речи, памяти и агрессивное поведение, а леветирацетам – препарат с благоприятным влиянием на когнитивные функции – поведенческие нарушения, тревожность, раздражительность и агрессию. Частота поведенческих ПЭ при приеме леветирацетама выше у детей, чем у взрослых, и выше у детей с резистентной к терапии эпилепсией, с предшествующими когнитивными и поведенческими нарушениями (Kossoff и соавт., 2001; M.C. Gustafson и соавт., 2002; S. Kayani, D. Sirsi, 2012).

При проведении противоэпилептической терапии у детей следует отдавать предпочтение препаратам с положительным влиянием на когнитивные функции, аффективную сферу и поведение, с минимально выраженным седативным действием.

Многие авторы указывают на благоприятное влияние ламотриджина на когнитивные функции, настроение и поведение, в том числе у детей (A. Aldenkamp и соавт., 2016; V.V. Kalinin, 2007; M. Mula, J.W. Sander, 2007; R. Schubert, 2005; F. Andersohn и соавт., 2010; J.A. Cramer, 2004). Самый низкий риск развития депрессии и суицида (<1 %) отмечается при приеме ламотриджина (M. Mula, J.W. Sander, 2007; F. Andersohn и соавт., 2010). По данным V.V. Kalinin (2007), это об-

условлено серотонинергическими свойствами препарата, в связи с чем он может оказывать действие, сходное с эффектами антидепрессантов (таких как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина). Для сравнения, к препаратам группы высокого риска по развитию депрессии (>10 %) относятся барбитураты, вигабатрин и топирамат, и этот показатель может быть еще выше у пациентов из группы риска, в том числе с проявлениями депрессии до назначения АЭП. 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. По мнению S.I. Johannessen, E. Ben-Menachem (2006), больным эпилепсией с аффективными расстройствами целесообразно назначать ламотриджин, вальпроат или карбамазепин, так как эти АЭП могут применяться как стабилизаторы настроения.

По данным K.E. Brückner (2020), ламотриджин относится к АЭП, при приеме которых риск когнитивных ПЭ минимален; кроме того, терапия ламотриджином может вызывать улучшение отдельных параметров когнитивных функций. В отличие от ламотриджина, высокий риск когнитивных нарушений (когнитивное замедление = замедление мыслительных процессов) имеет место при приеме бромидов и барбитуратов, а также относительно высок для топирамата и зонисамида.

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.

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 (R. Schubert, 2005). Это имеет большое значение в связи с высокой распространенностью данного синдрома при эпилепсии у детей. Так, синдром дефицита внимания и гиперактивности встречается у 7–9 % детского населения, однако распространенность у детей с эпилепсией достигает 20–50 % (A.E. Williams и соавт., 2016).

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 (A. Aldenkamp и соавт., 2016).

Приводим обобщающие данные отчета рабочей группы ILAE о действии АЭП на когнитивные функции и поведение детей. Эти данные основываются на результатах обзора литературы (A. Aldenkamp и соавт., 2016).

По данным отчета рабочей группы ILAE (ILAE Task Force Report 2016) «Влияние АЭП на когнитивные функции и поведение у детей»:

- негативные когнитивные эффекты у детей с эпилепсией вызывают фенобарбитал, фенитоин, топирамат, зонисамид;
- негативные эффекты на поведение детей: фенобарбитал, вальпроат, габапентин, топирамат, леветирацетам 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.

По данным обзора литературы по вопросам влияния АЭП на поведение, психическую сферу и когнитивные функции при ЭРЭ (A. Strzelczyk, S. Schubert-Bast, 2021), леветирацетам, перампанел и в меньшей степени бриварацетам ассоциированы с психическими и поведенческими нарушениями у пациентов этой категории, включая агрессивность и раздражительность. Топирамат и в меньшей степени зонисамид ассоциированы с речевыми нарушениями, когнитивной заторможенностью и проблемами памяти, а также с негативным влиянием на ряд аспектов когнитивных функций, в то время как ламотриджин, а также леветирацетам и бриварацетам могут оказывать положительный эффект на когнитивные функции. Риск психических и поведенческих ПЭ выше при наличии данных нарушений в анамнезе пациента.

*Препарат не зарегистрирован в РФ.

Благоприятное влияние ламотриджина на различные параметры когнитивных функций, поведения и настроения имеет особенно большое значение в связи с высокой частотой встречаемости коморбидных расстройств поведения и настроения у пациентов с эпилепсией.

Важным результатом нашего анализа является высокая доля (60,5 %) наблюдаемого улучшения когнитивно-поведенческих характеристик. В детской эпилептологии этот эффект представляет самостоятельную практическую ценность, поскольку у детей даже умеренная эпилептическая и интериктальная активность может вызвать вторичные нарушения внимания, регуляции поведения и обучаемости. Наблюдаемая положительная динамика при применении Сейзара может отражать несколько взаимосвязанных механизмов: 1) снижение частоты клинических приступов и интериктальной эпилептиформной активности; 2) отсутствие выраженного седативного действия и тормозящего эффекта на когнитивные функции, характерного для ряда других АЭП; 3) вторичную нормализацию сна и дневной активности, что улучшает обучаемость ребенка и эффективность реабилитационных и образовательных вмешательств. Вместе с тем в силу ретроспективного дизайна и отсутствия стандартизированных шкал данный результат следует рассматривать как клинически значимый сигнал, требующий дальнейшей проспективной верификации с количественной оценкой.

Вопросы взаимозаменяемости препаратов ламотриджина. Данная проблема сохраняет высокую актуальность в настоящее время. Как эффективность, так и переносимость противоэпилептической терапии зависит от множества факторов, и одним из наиболее важных является не только выбор препарата определенной группы, с определенным действующим веществом (определяющим МНН препарата), но и выбор среди целого ряда препаратов с одним МНН препарата с определенным торговым названием. Препараты с одним МНН могут выпускаться в разных странах различными производителями. Препараты с одним МНН должны содержать одни и те же активные вещества, в той же дозе и той же лекарственной форме, однако могут отличаться способом производства, входящими в состав вспомогательными веществами и внешним видом, что может приводить к другому уровню абсорбции в желудочно-кишечном тракте и сказываться на фармакокинетике препарата в целом. В основе идеи биоэквивалентности лежит положение, что, если фармакокинетические параметры препаратов идентичны, данные препараты можно считать терапевтически эквивалентными. Для определения биоэквивалентности используются 2 основных фармакокинетических показателя: площадь под кривой зависимости концентрации лекарственного препарата в плазме крови от времени (AUC) и максимальная концентрация (C_{max}). Всемирная организация здравоохранения считает допустимыми различия по данным фармакокинетическим параметрам, включая различия концентрации активного вещества, между оригинальным и генерическим препаратом в пределах 80–125 % с 90 % доверительным интервалом. Однако, по мнению многих авторов, такие колебания неприемлемы для препаратов, применяемых в лечении эпилепсии; и существует множество публикаций, в которых говорится о том, что генерические замены АЭП сопряжены с риском, так как биоэквивалентность не равна терапевтической эквивалентности (И.Г. Рудакова, 2023; К.Ю. Мухин и соавт., 2023; M. Atif и соавт., 2016). Биоэквивалентность генерических препаратов чаще всего оценивают на здоровых добровольцах, которые не получают других лекарственных средств. Таким образом, вывод о биоэквивалентности делают без учета возможных лекарственных взаимодействий и изменения фармакокинетики в зависимости от возраста и сопутствующих заболеваний. Пациенты с эпилепсией получают АЭП длительно, а биоэквивалентность исследуется главным образом при однократном приеме препаратов. В связи с этим заявленная биоэквивалентность препаратов в рамках МНН достаточно относительна.

Переход пациента на другой генерический препарат в рамках одного МНН может быть обусловлен значительно меньшей его стоимостью; и экономия в связи с меньшей стоимостью препарата может привести к улучшению приверженности терапии (для пациентов, которые приобретают препараты самостоятельно) (S. Elmer, D.S. Reddy, 2022). А в отношении пациентов, которым препараты выдаются бесплатно, несомненна бóльшая экономия прямых расходов в системе здравоохранения, в то время как непрямые расходы могут существенно увеличиться. На практике эффективность и переносимость менее дорогостоящего генерического препарата могут оказаться хуже, что, безусловно, не оправдывает экономию средств. Около 2/3 врачей отметили срыв ремиссии после замены АЭП в рамках одного МНН, что в ряде случаев приводило к автодорожным происшествиям, потере работы и повышению частоты обращения пациентов за медицинской помощью (M.J. Berg и соавт., 2008; S. Elmer и соавт., 2022). Важно, что ремиссия на фоне приема АЭП не является стойким состоянием, возобновление приступов может произойти по многим причинам, и замена торговой версии АЭП может вызвать срыв ремиссии в результате изменения в крови концентрации препаратов, признанных биоэквивалентными.

Имеются многочисленные свидетельства того, что вероятность плохой переносимости и возникновения значимых ПЭ повышается при замене АЭП

в рамках МНН в связи с различиями в биодоступности препаратов (И. Г. Рудакова и соавт., 2013, 2023; M. Atif и соавт., 2016).

Таким образом, хотя переход с одного на другой АЭП в рамках одного МНН в ряде случаев может снизить стоимость лечения (что возможно и допустимо во многих сферах медицины), в отношении АЭП следует соблюдать особую осторожность в связи с особенностями заболевания, включающими: 1) длительный (многолетний) прием препарата; 2) крайнюю чувствительность пациентов с эпилепсией к изменению концентрации АЭП в крови в сторону как повышения, так и снижения; 3) узкий терапевтический диапазон АЭП; 4) возможность появления новых ПЭ (например, аллергических реакций на красители) при изменении вспомогательных компонентов препарата; 5) возможность лекарственных взаимодействий при политерапии, которые в случаях замен АЭП в рамках МНН особенно труднопредсказуемы; 6) тот факт, что особые группы риска – дети, пожилые пациенты, пациенты с тяжелыми соматическими заболеваниями (в том числе принимающие другие препараты), женщины детородного возраста – обладают определенными особенностями фармакодинамики и фармакокинетики АЭП и особенно уязвимы к проявлению негативных последствий замены препаратов (К.Ю. Мухин и соавт., 2023).

По сравнению с переходом с оригинального препарата на генерический АЭП еще более проблематична замена одного генерического препарата другим: теоретически 2 разных генерических препарата могут считаться биоэквивалентными оригинальному по значениям основных фармакокинетических параметров, но эти значения могут соответствовать противоположным границам диапазона 80–125 %, что вызовет значительные колебания концентрации активного вещества в плазме пациентов при замене одного генерического препарата другим. С учетом разрешенного интервала от 80 до 125 % для генерического препарата (по сравнению с оригинальным препаратом), если один генерический препарат укладывается в минимально допустимое, а второй в максимально допустимое значение, различия по основным фармакокинетическим параметрам (AUC и C_{max}) между 2 генерическими препаратами могут достигать и 50 %. Исследования, проведенные M. Karalis и соавт. (2013, 2014), показали, что замена между 2 генерическими препаратами не может считаться эквивалентной замене оригинального препарата на генерический (M. Atif и соавт.). Эта концепция поддерживается в работах R. Odi и соавт. (2021): авторы считают, что можно говорить о биоэквивалентности между оригинальным и генерическим АЭП, но не между 2 дженериками. Поэтому переход с одного на другой генерический препарат представляет еще бóльшую проблему, особенно для препаратов с узким терапевтическим индексом (R. Odi и соавт., 2021).

В исследованиях замен АЭП в рамках МНН (в том числе при переходе с одного генерического препарата на другой) ухудшение состояния (эффективности и/или переносимости) при замене препарата было отмечено не менее чем у 1/3 пациентов: 29 % (Crawford и соавт., 1996), 65 % (Berg и соавт., 2008), 67,8 % (Wilner, 2004), 58 % (Haskins и соавт., 2005).

Случаи ухудшения эффективности и переносимости терапии, включая срыв ремиссии и возникновение тяжелых аллергических реакций, описаны при замене Сейзара на другой препарат ламотриджина в работах многих авторов (И.В. Пономарева, 2025; О.А. Рылёва, 2025; А.Н. Уляков, О.А. Пылаева, 2025; Д.И. Чиж, 2025; С.А. Коровина и др., 2025).

Выводы

Ретроспективный когортный анализ 628 пациентов с различными формами эпилепсии продемонстрировал, что ламотриджин (Сейзар) в условиях реальной клинической практики обладает клинически значимой противоэпилептической активностью и благоприятным профилем переносимости. Наше наблюдение подтверждает высокую эффективность Сейзара и его эталонные клинические характеристики как представителя класса ламотриджинов.

Высокая эффективность (ремиссия или уменьшение частоты приступов на 50 % и более) была достигнута у 463 (73,7 %) пациентов из 628, при этом в 48,7 % случаев достигнута клиническая ремиссия. Принимая во внимание преобладание в нашем исследовании пациентов с труднокурабельными формами эпилепсии, этот показатель можно расценивать как очень высокий. Это подтверждает высокую эффективность ламотриджина для контроля фокальной эпилептической активности у детей и согласуется с его фармакодинамическим профилем – блокадой потенциалзависимых Na^+-каналов и снижением глутамат-опосредованной возбуждающей передачи, что в совокупности уменьшает вероятность генерации и распространения патологической гиперсинхронизации в эпилептогенных нейрональных сетях.

Наибольшая эффективность Сейзара отмечена при фокальных эпилепсиях структурных, предположительно структурных, структурно-генетических и неустановленной этиологии и ИГЭ. При генетических эпилепсиях эффективность Сейзара была несколько ниже.

Наличие синдрома ФЭДСИМ-ДЭПД, а также роландических спайков (ДЭПД) на ЭЭГ у детей с эпилепсией до 7–8 лет требует более осторожного назначения ламотриджина в связи с возможностью аггравации в этой группе детей эпилептических приступов и эпилепти-

формной активности на ЭЭГ. Интересным направлением является проведение проспективных исследований с использованием стандартизированных психологических исследований.

Анализ данных ЭЭГ показал, что Сейзар эффективен при фокальных приступах с региональной и мультирегиональной эпилептиформной активностью. У детей, достигших ремиссии на фоне терапии Сейзаром, превалировало расположение эпилептогенного очага в затылочных отделах. Однако эффект отмечен и в случае лобной, височной и мультирегиональной локализации эпилептиформной активности.

Наиболее эффективные сочетания АЭП в дуотерапии, при которой наступила ремиссия у пациентов детского возраста с фокальными приступами, включали комбинацию Сейзара с вальпроатом, леветирацетамом, перампанелом и окскарбазепином.

Мы имеем опыт успешного перехода на альтернативную монотерапию Сейзаром с последующей отменой сопутствующих АЭП при сохранении ремиссии, в том числе у ребенка 11 лет. Согласно инструкции по применению, Сейзар может применяться в монотерапии с 3 лет, если он добавлен к другому АЭП, с последующей отменой сопутствующего АЭП.

У пациентов любого возраста, страдающих разными формами эпилепсии и находящихся в состоянии ремиссии, в том числе у детей, следует избегать замены препарата в рамках одного МНН, включая замену лекарственной формы, чтобы избежать возобновления приступов, возникновения нежелательных явлений.

Подтверждена хорошая переносимость Сейзара, отмеченная более чем у 90 % (91,3 %) пациентов. Отмена терапии из-за ПЭ потребовалась лишь у 15 (2,4 %) пациентов из 628. Основная проблема – возможность развития аллергических реакций, которые требуют отмены препарата. В нашем наблюдении аллергическая реакция (кожная сыпь) была единственной причиной отмены в связи с плохой переносимостью. Остальные ПЭ (со стороны центральной нервной системы и желудочно-кишечного тракта) были транзиторными и не требовали отмены препарата.

Улучшение поведения и развития, обучения на фоне терапии Сейзаром отмечено у 380 (60,5 %) из 628 пациентов. В 5 случаях на фоне терапии Сейзаром в связи с улучшением психического состояния у взрослых пациентов с ранее диагностированной депрессией стала возможной отмена антидепрессантов. Ни в одном случае не было отмечено негативного влияния Сейзара на память, внимание, настроение и поведение (по оценке пациентов и родителей, в ряде случаев – нейропсихолога).

Отмеченное улучшение когнитивно-поведенческих характеристик, вероятно, связано с уменьшением интериктальной эпилептиформной активности, улучшением функциональной активности мозга и отсутствием выраженной седации.

Полученные нами данные подтверждают, что при корректной титрации и клиническом наблюдении ламотриджин может рассматриваться как препарат с отличной переносимостью, особенно значимой для детей с коморбидными нарушениями развития и поведения, для которых седативные эффекты и когнитивная заторможенность имеют критическое значение.

Таким образом, наши данные продемонстрировали высокую эффективность и хорошую переносимость Сейзара в моно- и политерапии в отношении широкого спектра эпилептических приступов и форм эпилепсии у пациентов разного возраста.

Литература / References

1. Авакян Г.Н., Воронина Т.А., Хромых Е.А. Эпилепсии. Патогенез. Патогенетическая терапия. Пособие для врачей. М., 2007. 148 с.
Avakyan G.N., Voronina T.A., Khromykh E.A. Epilepsy. Pathogenesis. Pathogenetic therapy. Manual for doctors. Moscow, 2007. 148 p. (In Russ.).
2. Боровикова Н.Ю., Бобылова М.Ю. Современные подходы к терапии синдрома Ретта (обзор литературы). Русский журнал детской неврологии 2015;10(4):43–6.
Borovikova N.Yu., Bobylova M.Yu. Modern approaches to the treatment of Rett syndrome (literature review). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2015;10(4):43–6. (In Russ.).
3. Гузева В.И., Белоусова Е.Д., Карлов В.А. и др. Эпилепсия у детей. Федеральное руководство по детской неврологии. 2016. С. 270–307.
Guzeva V.I., Belousova E.D., Karlov V.A. et al. Epilepsy in Children. Federal Guide to Child Neurology. 2016. P. 270–307. (In Russ.).
4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Сейзар.
Instructions for use of the medicinal product for medical use Sazar. (In Russ.).
5. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: руководство для врачей. М.: Бином, 2019. 896 с.
Karlov V.A. Epilepsy in Children and Adult Men and Women: Guideline for Physicians. Moscow: Binom, 2019. 896 p. (In Russ.).
6. Клинические рекомендации «Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей» 2022–2024. Минздрав России, 2024. Доступно по: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_42469.
Clinical guidelines “Epilepsy and status epilepticus in adults and children” 2022–2024. Ministry of Health of Russia, 2024. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_42469. (In Russ.).
7. Коровина С.А., Михайлов В.А., Гусева М.В. Проблема дженерической замены ламотриджина (препарат «Сейзар») в совре-

менной противоэпилептической терапии. Анализ рисков с позиций доказательной медицины. Вестник эпилептологии 2025;2025:45–8.
Korovina S.A., Mikhailov V.A., Guseva M.V. The problem of generic replacement of lamotrigine (the drug Sazar) in modern antiepileptic therapy. Risk analysis from the standpoint of evidence-based medicine. Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology 2025;2025:45–8. (In Russ.).

8. Мухин К.Ю. Идиопатическая фокальная эпилепсия с псевдогенерализованными приступами – особая форма эпилепсии в детском возрасте. Русский журнал детской неврологии 2009;IV(2):3–19.
Mukhin K.Yu. Idiopathic focal epilepsy with pseudogeneralized seizures – a special form of epilepsy in childhood. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2009;IV(2):3–19. (In Russ.).
9. Мухин К.Ю. Основные принципы лечения эпилепсии. В кн.: Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. 5-е изд-е. Под ред. К.Ю. Мухина, Л.Ю. Глуховой, М.Ю. Бобыловой и др. М.: Русский печатный двор, 2023. С. 511–539.
Mukhin K.Yu. Basic principles of epilepsy treatment. In: Epileptic Syndromes. Diagnostics and Therapy. 5th edn. Ed. by K.Yu. Mukhin, L.Yu. Glukhova. M.Yu. Bobylova et al. Moscow: Russkiy pechatnyy dvor, 2023. Pp. 511–539. (In Russ.).
10. Мухин К.Ю. Приоритеты терапии при идиопатических генерализованных эпилепсиях. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2021;13(1S):71–3.
DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.082
Mukhin K.Yu. Treatment priorities for idiopathic generalized epilepsies. Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions 2021;13(1S):71–3. (In Russ.).
DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.082
11. Мухин К.Ю. Эпилепсия с миоклонически-астатическими приступами (синдром Дозе). В кн.: Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. Под ред. К.Ю. Мухина, А.С. Петрухина. М.: Арт-Бизнес-Центр, 2000. С. 150–157.
Mukhin K.Yu. Epilepsy with myoclonic-astatic seizures (Dose syndrome). In: Idiopathic Forms of Epilepsy: Taxonomy, Diagnostics, Therapy. Ed. by K.Yu. Mukhin, A.S. Petrukhin. Moscow: Art-Biznes-Tsentr, 2000. Pp. 150–157. (In Russ.).
12. Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Боровиков К.С., Петрухин А.С. Фокальная эпилепсия детского возраста со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами на ЭЭГ (ФЭДСИМ-ДЭПД) (предварительные результаты). Русский журнал детской неврологии 2010;5(1):3–17.
Mukhin K.Yu., Mironov M.B., Borovikov K.S., Petrukhin A.S. Focal epilepsy of childhood with structural brain changes and benign epileptiform discharges on EEG (FECSBC-BEDC) (preliminary results). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2010;5(1):3–17. (In Russ.).
13. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Современные подходы в лечении синдрома Леннокса–Гасто (обзор литературы). Русский журнал детской неврологии 2018;13(2):34–57.
DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-2-34-57
Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. Modern 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.).
DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-2-34-57
14. 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. DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-2-8-20
Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. Juvenile myoclonic epilepsy: emphasis on the use of topiramate (literature review and original data). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2017;12(2):8–20. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-2-8-20
15. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Бобылова М.Ю., Фрейдкова Н.В. Ламотриджин (Сейзар) в лечении эпилепсии: результаты 4-летнего применения препарата в Объединении медицинских учреждений по диагностике, лечению и реабилитации заболеваний нервной системы и эпилепсии им. Святителя Луки. Русский журнал детской неврологии 2022;17(3):8–36.
DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-3-8-36
Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Bobylova M.Yu., Freydkova N.V. Lamotrigine (Sazar) in the treatment of epilepsy: four years of experience in Svt. Luka Association of Medical Institutions for the Diagnosis, Treatment, and Rehabilitation of Nervous System Diseases and Epilepsy. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2022;17(3):8–36. (In Russ.).
DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-3-8-36
16. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Какаулина В.С., Бобылова М.Ю. Проект международной классификации эпилептических синдромов 2021 г. с обсуждением. 2022. М., Русский печатный двор. 160 с.
Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Kakaulina V.S., Bobylova M.Yu. Draft International Classification of Epileptic Syndromes 2021 with Discussion. 2022. Moscow, Russkiy pechatnyy dvor. 160 p. (In Russ.).
17. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Миронов 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 the treatment of idiopathic focal and generalized forms of epilepsy in monotherapy and polytherapy 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
18. Об эффективности, безопасности и оценке результатов лекарственной терапии больных эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2021;13(3):3–7.
DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.093
On the efficacy, safety, and evaluation of the results of drug therapy in patients with epilepsy. Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions 2021;13(3):3–7. (In Russ.).
DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.093
19. Мухин К.Ю. Возрастзависимая эпилепсия детства с центрально-темпоральными спайками (роландическая эпилепсия). В кн.: Эпилепсия. Атлас электроклинической диагностики и терапии. Т. 2. М.: Русский печатный двор, 2024. 884 с.
Mukhin K.Yu. Age-dependent epilepsy of childhood with central-temporal spikes (rolandic epilepsy). In: Epilepsy. Atlas of Electroclinical Diagnostics and Therapy. Vol. 2. Moscow: Russkiy pechatnyy dvor, 2024. 884 p. (In Russ.).
20. Мухин К.Ю. Фокальная эпилепсия детства со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами на ЭЭГ (ФЭДСИМ-ДЭПД). В кн.: Эпилепсия. Атлас электроклинической диагностики и терапии. Т. 2. М.: Русский печатный двор, 2024. 884 с.
Mukhin K.Yu. Focal epilepsy of childhood with structural brain changes and benign epileptiform discharges on EEG (FECSBC-BEDC). In: Epilepsy. Atlas of Electroclinical Diagnostics and Therapy. Vol. 2. Moscow: Russkiy pechatnyy dvor, 2024. 884 p. (In Russ.).
21. 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 epilepsy in children. Sotsialnaya i klinicheskaya

psikhiatriya = Social and Clinical Psychiatry 1996;6(3):121–4. (In Russ.).
22. Петрухин А.С., Мухин К.Ю., Калинина Л.В., Пылаева О.А. Ламиктал: поли- и монотерапия эпилепсии. Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина 2004;(1 приложение):20–5.
Petrukhin A.S., Mukhin K.Yu., Kalinina L.V., Pylaeva O.A. Lamictal: poly- and monotherapy of epilepsy. Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina = P.B. Gannushkin Psychiatry and Psychopharmacotherapy 2004;(1 Suppl):20–5. (In Russ.).
23. Пивоварова А.М., Горчханова З.К. Оценка эффективности и переносимости ламотриджина (Сейзара) в моно- и политерапии при генерализованных и фокальных эпилепсиях. Опыт применения ламотриджина (Сейзара) в НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева за период 2019–2021 гг. Вестник эпилептологии 2021:19–29.
Pivovarova A.M., Gorchkhanova Z.K. Evaluation of the efficacy and tolerability of lamotrigine (Sazar) in mono- and polytherapy for generalized and focal epilepsies. Experience with the use of lamotrigine (Sazar) at the Veltischev Research Institute of Pediatrics for the period 2019–2021. Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology 2021:19–29. (In Russ.).
24. Пономарева И.В. Правовые и этические аспекты поддержания ремиссии при эпилепсии: анализ клинического случая. Вестник эпилептологии 2025;2025:49–53.
Ponomareva I.V. Legal and ethical aspects of maintaining remission in epilepsy: analysis of a clinical case. Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology 2025;2025:49–53. (In Russ.).
25. 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. Current issues of safety and tolerability of antiepileptic therapy: emphasis on the use of valproic acid drugs (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
26. 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
Pylaeva O.A., Mukhin K.Yu. Efficacy and tolerability of Sazar (lamotrigine) in the treatment of epilepsy (experience of Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2020;15(2):17–41. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2020-15-2-17-41
27. 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.)
28. Резолюция заседания экспертов Российской противоэпилептической лиги по вопросам терапии женщин с эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2019;11(2):195–9.
Resolution of the expert meeting of the Russian Anti-Epileptic League on the treatment of women with epilepsy. Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions 2019;11(2):195–9. (In Russ.)
29. Рекомендации экспертного совета Российской противоэпилептической лиги по применению оригинальных и воспроизведенных препаратов (дженериков) для лечения эпилепсии. Вестник эпилептологии 2013;(1):38–40.
Recommendations of the expert council of the Russian Anti-Epileptic League on the use of original and generic drugs for the treatment of epilepsy. Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology 2013;(1):38–40. (In Russ.).
30. Рудакова И.Г. Лечение эпилепсии в режиме взаимозамен и качество контроля эпилепсии – актуальные вопросы клинической практики. Фокус – ламотриджин. Вестник эпилептологии 2023;(1):19–29.
Rudakova I.G. Treatment of epilepsy in a reciprocal regimen and the quality of epilepsy control – current issues in clinical practice. Focus – lamotrigine. Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology 2023;(1):19–29. (In Russ.).
31. Рудакова И.Г., Белова Ю.А. Эффективность лечения эпилепсии в Московской области в современных условиях лекарственного обеспечения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2015;7(3):10–14.
Rudakova I.G., Belova Yu.A. Efficiency of epilepsy treatment in the Moscow region under current conditions of drug provision. Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics 2015;7(3):10–14. (In Russ.).
32. Рылёва О.А. Качество ремиссии в условиях замены ламотриджина разных производителей. Вестник эпилептологии 2025:54, 56.
Ryleva O.A. Quality of remission in the context of substitution of lamotrigine from different manufacturers. Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology 2025:54, 56. (In Russ.).
33. Уляков А.Н., Пылаева О.А. Проблемы контроля приступов, связанные с заменами противоэпилептических препаратов в рамках МНН: фокус на ламотриджин (обзор литературы и описание клинического случая). Вестник эпилептологии 2025:34–44.
Ulyakov A.N., Pylaeva O.A. Seizure control issues associated with substitutions of antiepileptic drugs within the INN: focus on lamotrigine (literature review and description of a clinical case). Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology 2025:34–44. (In Russ.).
34. Халецкая О.В., Конурина О.В. Прогнозирование течения эпилепсии в дебюте заболевания у детей раннего возраста. Клиническая эпилептология 2009;(1). Доступно по: http://www.epileptology.ru/images/parts/pdf/pdf-76.pdf.
Khaletskaya O.V., Konurina O.V. Prediction of the course of epilepsy at the onset of the disease in young children. Klinicheskaya epileptologiya = Clinical Epileptology 2009;(1). Available at: http://www.epileptology.ru/images/parts/pdf/pdf-76.pdf. (In Russ.).
35. Чиж Д.И. Сейзар® (ламотриджин) в лечении эпилепсии у лиц пожилого возраста с когнитивными нарушениями. Вестник эпилептологии 2025:57–61.
Chizh D.I. Sazar® (lamotrigine) in the treatment of epilepsy in elderly people with cognitive impairment. Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology 2025:57–61. (In Russ.).
36. Эпилепсия. Атлас электроклинической диагностики и терапии. Т. 1. Под ред. К.Ю. Мухина, Л.Ю. Глуховой, А.А. Холина. М.: Русский печатный двор, 2023. 912 с.
Epilepsy. Atlas of Electroclinical Diagnostics and Therapy. Vol. 1. Ed. by K.Yu. Mukhin, L.Yu. Glukhova. A.A. Kholin. Moscow: Russkiy pechatnyy dvor, 2023. 912 p. (In Russ.).
37. 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.
38. Arzimanoglou A. Treatment options in pediatric epilepsy syndromes. Epileptic Disord 2002;3:217–25.
39. Atif M., Azeem M., Sarwar M.R. Potential problems and recommendations regarding substitution of generic antiepileptic drugs: a systematic review of literature. Springerplus 2016;5:182. DOI: 10.1186/s40064-016-1824-2
40. Bao X., Downs J., Wong K. et al. Using a large international sample to investigate epilepsy in Rett syndrome. Dev Med Child Neurol 2013;55(6):553–8.

41. Barron T.F., Hunt S.L., Hoban T.F., Price M.L. Lamotrigine monotherapy in children. Pediatr Neurol 2000;23(2):160–3.
42. Ben-Menachem E. Weight issues for people with epilepsy – a review. Epilepsia 2007;48:42–5.
43. Besag F.M. Behavioural effects of the newer antiepileptic drugs: an update. Expert Opin Drug Saf 2004;3(1):1–8.
44. 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
45. Biraben A., Allain H., Scarabin J.M. et al. Exacerbation of juvenile myoclonic epilepsy with lamotrigine. Neurology 2000;55:1758.
46. Bodenstein-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.
47. 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.
48. Brückner K.E. Cognitive and Psychological Side Effects of Antiepileptic Drugs 2020/Epilepsy – Update on Classification, Etiologies, Instrumental Diagnosis and Treatment. Ed. by S. Misciagna. Availabe at: https://www.intechopen.com/chapters/73878.
49. Carrazana E.J., Wheeler S.D. Exacerbation of juvenile myoclonic epilepsy with lamotrigine. Neurology 2001;56:1424, 1425.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. Dulac O. The use of Lamotrigine in children. Rev Contemp Pharmacother 1994;5:133–9.
54. Epilepsies: diagnosis and management (2012 updated 2016) NICE guideline CG137. Epileptic Disord 2019;21(6):497–517. DOI: 10.1684/epd.2019.1105
55. 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.15281157.1998.tb01411.x
56. Fahoum F., Linder I., Herskovitz M. et al. Generic substitutions of antiseizure medications: recommendations issued by the Israeli Chapter of the International League Against Epilepsy. Epileptic Disord 2022;24(5):973–5. DOI: 10.1684/epd.2022.1469
57. 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.
58. 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 Neurol 1997;42(3):489.
59. 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.
60. Glaze D.G. The neurology of Rett syndrome: seizures and sleep. 7th World Congress on Rett syndrome. New Orleans, 2012.
61. Hirsch E., French J., Scheffer I. et al. Definition of the idiopathic generalized epilepsy syndromes: position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. Epilepsia 2022;63(6):1475–99. DOI: 10.1111/epi.17236
62. Hu X., Wang Y., Jing M. et al. Dramatic response to lamotrigine in two patients with refractory epilepsy due to calcium channel mutations. Epileptic Disord 2022;24(6):1–3. DOI: 10.1684/epd.2022.1493
63. Johannessen S.I., Ben-Menachem E. Management of focal-onset seizures. An update on drug treatment. Drugs 2006;66(13):1701–25.
64. Kalinin V.V. Suicidality and antiepileptic drugs: is there a link? Drug Saf 2007;30:123–42.
65. 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.
66. Kesselheim A.S., Stedman M.R., Bubrick E.J. Seizure outcomes following the use of generic *versus* brand-name antiepileptic drugs: a systematic review and meta-analysis. Rev Drugs 2010;70(5):605–21. DOI: 10.2165/10898530-000000000-00000
67. Kessler S.K., McGinnis E. A practical guide to treatment of childhood absence epilepsy. Paediatr Drugs 2019;21(1):15–24. DOI: 10.1007/s40272-019-00325-x
68. Krajnc N., Zupancic N., Orazem J. Epilepsy treatment in Rett syndrome. J Child Neurol 2011;26(11):1429–33.
69. 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.
70. Machado R., García V., Goicoechea Astencio A., Benjumea Cuartas V. Efficacy and tolerability of lamotrigine in juvenile myoclonic epilepsy in adults: a prospective, unblinded randomized controlled trial. Seizure 2013;22:846–55.
71. Marson A., Burnside G., Appleton R. et al. The SANAD II study of the effectiveness and cost effectiveness of valproate *versus* levetiracetam for newly diagnosed generalised and unclassifiable epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomized controlled trial. Lancet 2021;397(10282):1375–86.
72. Marson A., Burnside G., Appleton R. et al. The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of levetiracetam, zonisamide, or lamotrigine for newly diagnosed focal epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomized controlled trial. SANAD II collaborators. Lancet 2021;397(10282):1363–74. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00247-6
73. 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.
74. 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
75. Mula M., Sander J.W. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. Drug Saf 2007;30(7):555–67.
76. Nevitt S.J., Sudell M., Weston J. et al. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. Cochrane Database Sys Rev 2017;12(12):CD011412.
77. NICE. Epilepsies: Diagnosis and Management. Clinical Guideline. Available at: https://www.nice.org.uk/guidance/cg137.
78. 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.
79. Panayiotopoulos C.P. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. 2nd edn. Springer, 2010. Pp. 45–49, 325–335.
80. Panayiotopoulos C.P. Principles of Therapy in the Epilepsies. In: Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment. Springer, 2007. Pp. 155–184.
81. 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
82. Pintaudi M., Calevo M.G., Vignoli A. et al. Antiepileptic drugs in Rett syndrome. Eur J Paediatr Neurol 2015;19(4):446–52.

83. Privitera M.D., Timothy E.W., Gidal B.E. et al. Generic-to-generic lamotrigine switches in people with epilepsy: the randomised controlled EQUIGEN trial. Lancet Neurol 2016;7(15):649–774. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)00014-4
84. Schlumberger E., Chavez F., Dulac O., Moszkowski J. Open study with lamotrigine (LTG) in child epilepsy. Seizure 1992;1(Suppl 3):9–21.
85. Schubert R. Attention deficit disorder and epilepsy. Pediatr Neurol 2005;32(1):1–10.
86. Strzelczyk A., Schubert-Bast S. Psychobehavioural and cognitive adverse events of anti-seizure medications for the treatment of developmental and epileptic encephalopathies. CNS Drugs 2022;36(10):1079–111. DOI: 10.1007/s40263-022-00955-9
87. Trinka E., Dilitz E., Unterberger I. et al. Non convulsive status epilepticus after replacement of valproate with lamotrigine. J Neurol 2002;249:1417–22.
88. Wallace S.J. Add-on open trial of lamotrigine in resistant childhood seizures. Brain Devel 1990;I2:739.
89. 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
90. Williams A.E., Giust J.M., Kronenberger W.G., Dunn D.W. Epilepsy and attention-deficit hyperactivity disorder: links, risks, and challenges. Neuropsychiatr Dis Treat 2016;12:287–96. DOI: 10.2147/NDT.S81549

ORCID авторов / ORCID of authors
М.Ю. Бобылова / M.Yu. Bobylova: https://orcid.org/0000-0001-6125-0618
Л.Ю. Глухова / L.Yu. Glukhova: https://orcid.org/0000-0003-4707-8991
К.Ю. Мухин / K.Yu. Mukhin: https://orcid.org/0000-0001-8855-7740
О.А. Пылаева / O.A. Pylaeva: https://orcid.org/0000-0001-9050-2036

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки». Исследование носило ретроспективный характер.
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 and Adult Neurology and Epilepsy. The study was retrospective.

Статья поступила: 15.02.2026. **Принята к публикации:** 15.03.2026. **Опубликована онлайн:** 30.07.2026.
Article submitted: 15.02.2026. **Accepted for publication:** 15.03.2026. **Published online:** 30.07.2026.

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ | RUSSIAN JOURNAL of CHILD NEUROLOGY
ТОМ 21 / VOL. 21 2 2026

DOI: https://doi.org/10.17650/2073-8803-2026-21-2-46-58

CC BY 4.0

Эпилепсия при церебральном параличе: вопросы противоэпилептической терапии

Т.Р. Томенко[1–3], Ж.М. Цоцонава[4], М.Ю. Щенникова[5], Э.Ш. Сагутдинова[2], Н.В. Чебаненко[6], В.П. Лаврентьева[1–3], А.В. Маркин[5]

[1]ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3;
[2]ООО «Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье»; Россия, 620144 Екатеринбург, ул. Шейнкмана, 113;
[3]ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»; Россия, 620002 Екатеринбург, ул. Мира, 19;
[4]ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 414000 Астрахань, ул. Бакинская, 121;
[5]ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 119571 Москва, ул. Академика Анохина, 9;
[6]ФГАОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Татьяна Рафаиловна Томенко *trtomenko@yandex.ru*

Эпилепсия и церебральный паралич (ЦП) относятся к числу наиболее часто сочетающихся неврологических заболеваний и характеризуются выраженной коморбидностью. В настоящей статье представлены краткий обзор проблемы и клинические случаи пациентов с ЦП в комбинации с фокальной эпилепсией детского возраста со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами детства на электроэнцефалограмме (ФЭДСИМ-ДЭПД) и синдромом инфантильных эпилептических спазмов. Вигабатрин – препарат первой линии для терапии синдрома инфантильных эпилептических спазмов, который также может с успехом применяться при фокальной эпилепсии у пациентов с ЦП. Вигабатрин благодаря ГАМК-опосредованному механизму действия продемонстрировал способность уменьшать симптомы спастичности при дистонии. Синдром ФЭДСИМ-ДЭПД описан у пациентов с ЦП, однако до настоящего времени не нашел своего таксономического положения в Международной классификации эпилепсии и эпилептических синдромов. Сультиам продемонстрировал эффективность и хорошую переносимость у пациентов с ФЭДСИМ-ДЭПД.

Ключевые слова: церебральный паралич, синдром инфантильных эпилептических спазмов, вигабатрин, фокальная эпилепсия, дистония, фокальная эпилепсия детского возраста со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами детства на электроэнцефалограмме, сультиам

Для цитирования: Томенко Т.Р., Цоцонава Ж.М., Щенникова М.Ю. и др. Эпилепсия при церебральном параличе: вопросы противоэпилептической терапии. Русский журнал детской неврологии 2026;21(2):46–58.
DOI: https://doi.org/10.17650/2073-8803-2026-21-2-46-58

Epilepsy in cerebral palsy: problems of antiepileptic therapy

T.R. Tomenko[1–3], Zh.M. Tsotsonava[4], M.Yu. Shchennikova[5], E.Sh. Sagutdinova[2], N.V. Chebanenko[6], V.P. Lavrentyeva[1–3], A.V. Markin[5]

[1]Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Repina St., Yekaterinburg 620028, Russia;
[2]"European medical center "UMMC-Health" LLC; 113 Sheynkmana St., Yekaterinburg 620144, Russia;
[3]Ural Federal University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin; 19 Mira St., Yekaterinburg 620002, Russia;
[4]Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of Russia; 121 Bakinskaya St., Astrakhan 414000, Russia;
[5]Svt. Luka's Institute of Child and Adult Neurology and Epilepsy; 9 Akademika Anokhina St., Moscow 119571, Russia;
[6]Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Contacts: Tatyana Rafailovna Tomenko *trtomenko@yandex.ru*

Epilepsy and cerebral palsy (CP) are among the most frequently co-occurring neurological disorders and are characterized by high comorbidity. This article provides a brief overview of the issue and presents clinical cases of patients with CP combined with focal epilepsy of childhood with structural brain changes and benign epileptiform discharges of childhood on electroencephalogram (FECSBC-BEDC) and infantile epileptic spasms syndrome. Vigabatrin is a first-line drug for the treatment of infantile epileptic spasms syndrome and can also be successfully used for focal epilepsy in patients with CP. Due to its GABA-mediated mechanism of action, vigabatrin has demonstrated the ability to reduce symptoms of spasticity in dystonia. Although the FECSBC-BEDC syndrome has been described in patients with CP, it has not yet been assigned a taxonomic position in the International Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes. Sulthiame has demonstrated efficacy and good tolerability in patients with FECSBC-BEDC.

Keywords: cerebral palsy, infantile epileptic spasms syndrome, vigabatrin, focal epilepsy, dystonia, focal epilepsy of childhood with structural brain changes and benign epileptiform discharges of childhood on electroencephalogram, sulthiame

For citation: Tomenko T.R., Tsotsonava Zh.M., Shchennikova M.Yu. et al. Epilepsy in cerebral palsy: problems of antiepileptic therapy. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2026;21(2):46–58. (In Russ.).

DOI: https://doi.org/10.17650/2073-8803-2026-21-2-46-58

Введение

Церебральный паралич (ЦП) (G80.0 «Спастический церебральный паралич»), согласно современному определению (B. Dan и соавт., 2026), – широко применяемый описательный диагноз для целого спектра моторных (двигательных) нарушений, вызванных непрогрессирующим повреждением или пороками развития (мальформациями) головного мозга в раннем возрасте (преимущественно в перинатальном периоде). В основе формирования ЦП в результате нарушения развития головного мозга лежат генетические, воспалительные и нейрофизиологические факторы. Клинические проявления у пациентов с ЦП включают не только моторные симптомы (спазмы, дистония, атаксия и др.), но и связанные с ними сенсорные, когнитивные нарушения и эпилепсию. Распространенность ЦП составляет от 1,5 до 4 случаев на 1000 живорожденных (G. Noritz и соавт., 2022).

Несмотря на принятый в России термин «детский церебральный паралич» (ДЦП), исторически указывающий на раннее повреждение головного мозга (в антенатальном, интранатальном или неонатальном периодах), в международной практике используется более широкое понятие – «церебральный паралич». Отсутствие указания на возраст подчеркивает персистирующий характер двигательных нарушений как в детском, так и во взрослом возрасте. Применение более универсального и точного с медицинской точки зрения термина «церебральный паралич» позволяет сместить фокус с возраста на саму природу состояния и подчеркнуть необходимость непрерывного медицинского сопровождения таких пациентов в любом возрасте.

Церебральный паралич – заболевание с высокой частотой коморбидных нарушений, которые следует учитывать при выборе лекарственной терапии. Согласно данным I. Novak и соавт. (2025), к наиболее частым сопутствующим состояниям при ЦП относятся болевой синдром (75 % случаев), нарушения речевого развития и коммуникативных функций (75 % случаев), нарушения зрения (50 % случаев), дисфагия (50 % случаев), вывих тазобедренного сустава (33 % случаев), нарушения сна (в том числе апноэ) (25 % случаев), а также когнитивные и поведенческие нарушения: синдром гиперактивности с дефицитом внимания, расстройства аутистического спектра и др. (20 % случаев).

Частота развития эпилепсии при ЦП многократно превышает показатели в общей популяции. Так, согласно данным широкомасштабного национального исследования в США (National Survey of Children's Health) за 2016–2021 гг., охватившего около 300 тыс. детей в возрасте 2–17 лет (L.H. Tian и соавт., 2025), по сравнению с другими расстройствами распространенность эпилепсии и нарушений интеллекта у пациентов с ЦП оказалась выше общепопуляционных значений в 69 и 43 раза соответственно. Средняя частота развития эпилепсии у детей с ЦП составляет 34–42 %, при этом, по данным разных авторов, диапазон показателей варьирует в пределах от 15 до 60 % (О.В. Быкова и соавт., 2012; В.П. Зыков и соавт., 2022; M.S. Cooper и соавт., 2023; I. Novak и соавт., 2025). Это может быть связано с этиологией и тяжестью двигательных нарушений в оцениваемых группах пациентов. Так, риск развития эпилепсии значительно возрастает при более высоких уровнях двигательных нарушений по GMFCS[1], особенно при уровнях IV–V (p <0,01) (M.S. Cooper и соавт., 2023).

К другим предикторам развития эпилепсии при ЦП относятся квадриплегическая форма ЦП,

[1]GMFCS – Gross Motor Function Classification System, международная система оценки уровня двигательных нарушений у детей с ДЦП.

Таблица 1. *Прогностические предикторы эпилепсии при церебральном параличе (по N. Feroze и соавт., 2023)*
Table 1. *Prognostic predictors of epilepsy in cerebral palsy (according to N. Feroze et al., 2023)*

Предикторы развития эпилепсии при церебральном параличе (p <0,01) Predictors of epilepsy development in cerebral palsy (p <0.01)	Предикторы разрешения от эпилепсии к 5 годам (p <0,05) Predictors of epilepsy resolution by age 5 (p <0.05)	Предикторы развития фармакорезистентности Predictors of drug-resistant epilepsy development
Уровни IV и V по MACS[2] (нарушения двигательных функций). Умственная отсталость. Нарушения зрения MACS levels IV and V (manual ability impairment). Intellectual disability. Visual impairment	Спастическая диплегия (положительное влияние). Средние и выраженные когнитивные нарушения (отрицательное влияние) Spastic diplegia (positive impact). Moderate-to-severe cognitive impairment (negative impact)	Раннее начало эпилепсии. Генерализованный тип приступов. Энцефалопатия развития и эпилептическая. Мультирегиональные разряды Early epilepsy onset. Generalized seizure type. Developmental and epileptic encephalopathy. Multifocal discharges

неонатальные судороги, психические нарушения, структурные изменения головного мозга, выявленные при нейровизуализации (пороки развития центральной нервной системы (ЦНС), атрофия коры, микроцефалия, инфаркт, расширение желудочков, поражение серого вещества [16]), и другие факторы (табл. 1).

К наиболее доказанным предикторам развития эпилепсии при ЦП, полученным R.A. Alyoubi и соавт. (2024) при анализе данных 88 138 пациентов с ЦП, из которых 44 901 страдал эпилепсией, были отнесены спастическая диплегия (скорректированное отношение шансов 1,88; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,73–2,04; p <0,0001), а также перинатальная инфекция (скорректированное отношение шансов 1,61; 95 % ДИ 1,17–2,23; p = 0,004). В многофакторном анализе спастический квадриплегический подтип ЦП был ассоциирован с самым высоким риском развития эпилепсии (отношение шансов 2,37; 95 % ДИ 2,29–2,45; p <0,0001), тогда как атаксический подтип ЦП – с самым низким риском (отношение шансов 0,60; 95 % ДИ 0,48–0,75; p <0,0001). Корковые повреждения ассоциированы с более тяжелыми эпилептическими синдромами, тогда как изолированные повреждения белого вещества чаще связаны с возрастзависимыми формами эпилепсии, в частности с возрастзависимой фокальной эпилепсией детства (ВЗФЭД) (M.S. Cooper и соавт., 2023).

Типы эпилептических приступов при церебральном параличе

В исследовании M.S. Cooper и соавт. (2023) у 93 (36 %) из 256 детей были зафиксированы фебрильные или афебрильные приступы после неонатального периода, а у 87 (34 %) диагностирована эпилепсия. У большинства (n = 56 (60 %)) детей был установлен диагноз ВЗФЭД, у 28 (30 %) наблюдалась неуточненная фокальная эпилепсия, у 11 (12 %) – синдром инфантильных эпилептических спазмов (СИЭС), у 3 (3 %) – синдром Леннокса–Гасто, у 2 (2 %) – генерализованная эпилепсия, у 9 (10 %) – фебрильные судороги. У детей с ЦП могут быть диагностированы формы эпилепсии, характерные для детей с нормальным развитием. В отношении ВЗФЭД некоторые авторы (M.S. Cooper и соавт., 2023) устанавливали диагноз данной формы эпилепсии с комментарием «вариант» (ВЗФЭД-вариант[3]), поскольку, согласно действующей классификации Международной противоэпилептической лиги, диагноз ВЗФЭД у детей с поражением головного мозга не устанавливается (S.M. Zuberi и соавт., 2022). В отечественной литературе существует эквивалент, предложенный значительно ранее К.Ю. Мухиным и восполняющий этот важный пробел в классификации Международной противоэпилептической лиги, – «фокальная эпилепсия детского возраста со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами детства на электроэнцефалограмме» (ФЭДСИМДЭПД) (К.Ю. Мухин и соавт., 2012).

Особенности СИЭС при ЦП. В исследовании M.S. Cooper и соавт. (2023) СИЭС составлял 12 % (11 из 87) всех случаев эпилепсии при ЦП. По данным М.Д. Шанавазовой и соавт. (2023), среди 80 детей с эпилепсией и ЦП, поступавших на стационарное лечение в Дагестане, СИЭС был диагностирован у 19 (24 %). Учитывая крайне неблагоприятный прогноз

[2]MACS – Manual Ability Classification System, система классификации мануальных навыков, разработанная для оценки использования рук для манипуляций с предметами в повседневной деятельности у детей 4–18 лет с ЦП.
[3]SeLFE-variant – self-limited focal childhood epilepsy, самокупирующаяся (возрастзависимая) фокальная эпилепсия детства.

для развития ребенка при несвоевременном начале терапии инфантильных спазмов, этот диагноз требует особой клинической настороженности у детей с ЦП.

E. Nagy и соавт. (2020) сравнили пациентов с ЦП и СИЭС (n = 39) и пациентов с СИЭС без ЦП (n = 23). В группе с ЦП наиболее частыми структурными изменениями по данным магнитно-резонансной томографии были последствия пре- и перинатальной гипоксии–ишемии, мальформации головного мозга, цереброваскулярные инсульты и нейроинфекции. Напротив, в группе без ЦП, наряду со структурными изменениями, значительно чаще регистрировалось отсутствие морфологических нарушений на томограммах. Большинство пациентов с СИЭС при ЦП имели выраженные двигательные (78 %) и когнитивные (90 %) нарушения. С другой стороны, у пациентов с ЦП развитие фармакорезистентной эпилепсии встречалось несколько реже (у 54 % детей с ЦП и 67 % детей без ЦП при СИЭС сформировалась резистентная к терапии эпилепсия).

Стандартная терапия СИЭС при ЦП соответствует общим принципам лечения инфантильных эпилептических спазмов (ЭС) (G. Noritz и соавт., 2022). Вигабатрин и глюкокортикостероиды относятся к препаратам 1-й линии терапии СИЭС. Комбинация глюкокортикостероидов и вигабатрина может быть более эффективной для подавления ЭС и разрешения гипсаритмии, чем применение данных препаратов в монотерапии (B. Dozieres-Puyravel и соавт., 2024). В то же время следует помнить о том, что применение высоких доз вигабатрина в сочетании с глюкокортикостероидами у пациентов с СИЭС повышает вероятность развития вигабатрин-ассоциированных аномалий мозга (vigabatrin-associated brain abnormalities on magnetic resonance imaging, VABAM), которые обратимы и обычно протекают субклинически, но иногда могут проявляться обратимыми двигательными нарушениями (тремор, дистония), что корректируется снижением дозы или отменой терапии (D.G. Corrêa, 2024; R. Sathe, 2024; O. Apanasenko, 2026).

Для дифференциальной диагностики неэпилептических дистонических и миоклонических эпизодов с судорожными приступами наиболее эффективно проведение видеоэлектроэнцефалографического мониторинга (ВЭМ) с регистрацией пароксизмальных состояний.

Фокальная эпилепсия детского возраста со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами детства (ДЭПД) на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), или ВЗФЭД-вариант, у пациентов с ЦП представляет собой особую форму заболевания. При этом феномене клиническая картина и данные ЭЭГ полностью соответствуют критериям возрастзависимой фокальной эпилепсии, однако верификация диагноза ВЗФЭД по современной классификации Международной противоэпилептической лиги невозможна, поскольку наличие очагового поражения головного мозга выступает критерием исключения для возрастзависимой формы (M.S. Cooper и соавт., 2023; S.M. Zuberi и соавт., 2022). ФЭДСИМ-ДЭПД не связана напрямую со структурным очагом поражения, а обусловлена нарушением созревания мозга на фоне повреждения белого вещества, поэтому прогноз в отношении приступов у таких детей часто значительно лучше, чем можно было бы ожидать при наличии структурной эпилепсии.

В отечественной литературе данный недостающий термин был предложен К.Ю. Мухиным еще в 2010 г. Сведения о высокой распространенности ДЭПД, или роландических спайков, у пациентов с ЦП были также значительно ранее представлены К.Ю. Мухиным на основе анализа литературы и многочисленных собственных наблюдений (К.Ю. Мухин и соавт., 2012). У 67 % (из 24 детей) с перивентрикулярной лейкомаляцией и ЦП были выявлены ДЭПД на ЭЭГ при отсутствии эпилептических приступов.

В исследовании M.S. Cooper и соавт. (2023) из 93 детей с эпилептическими приступами у 56 (60 %) была диагностирована ФЭДСИМ-ДЭПД. Этот показатель в 3 раза выше, чем в популяции детей с эпилепсией без ЦП (где ВЗФЭД встречается примерно в 21 % случаев).

Приступы при ФЭДСИМ-ДЭПД обычно проявляются в виде 2 основных фенотипов (M.S. Cooper и соавт., 2023):

1. Автономные (вегетативные) приступы (тип Панайотопулоса)/ВЗФЭД с вегетативными приступами: рвота, бледность, расширение зрачков, иктальные синкопы, нарушение сознания. Приступы часто длительные, >10 мин, нередко носят статусный характер.
2. Фокальные моторные приступы (тип роландической эпилепсии – возрастзависимая эпилепсия с центротемпоральными спайками): гемифациальные, унилатеральные, фациобрахиальные, орофарингеальные приступы с возможным переходом в билатеральные тонико-клонические.

Важные клинические особенности: большинство приступов возникают во сне (71 %); часто отмечается сочетание 2 фенотипов у одного ребенка (45 % детей имели смешанные приступы); возраст дебюта в среднем составляет 3,7 года (для вегетативных – раньше, для моторных – позже).

Электроэнцефалографические характеристики: центротемпоральные и/или окципитальные спайки, стереотипные по морфологии (ДЭПД), высокой амплитуды, с выраженной активацией во сне (у многих пациентов регистрируется продолженная спайк-волновая

активность во сне). Спайки могут быть одно- или двусторонними, менять локализацию при повторных электроэнцефалографических исследованиях. У 82 % детей зарегистрированы типичные эпилептиформные разряды.

Прогноз хороший по сравнению с другими формами эпилепсии при ДЦП: у 75 % (42 из 56) детей на момент последнего наблюдения (средний возраст 15 лет) приступов не было >2 лет. Во многих случаях оказалась возможной отмена антиэпилептических препаратов (АЭП). Ремиссия может наступать позднее, чем у детей без ЦП (в подростковом возрасте).

Что касается лечения, согласно метаанализу W. Cheng и соавт. (2022), включавшему 12 исследований с участием 790 пациентов с ДЭПД/ВЗФЭД, отсутствуют достоверные различия по эффективности (свобода от приступов) при ВЗФЭД между 5 препаратами: сультиамом, леветирацетамом, клобазамом, окскарбазепином и вальпроевой кислотой, при значительно лучшей переносимости сультиама. При применении сультиама зафиксировано в 5 раз меньше серьезных побочных эффектов, чем при применении леветирацетама или 4 других АЭП. Важное предупреждение: карбамазепин и ламотриджин ухудшали течение эпилепсии при ВЗЭФД (M.S. Cooper и соавт., 2023).

> Важно: ВЗФЭД встречается в 3 раза чаще (60 %) у детей с ЦП, чем у детей с эпилепсией без ЦП. Установление этого диагноза имеет существенное значение для выбора АЭП, определения длительности терапии и прогнозирования исхода. Наличие ЦП не должно исключать диагноза ВЗФЭД. Правильная синдромальная диагностика позволяет оптимизировать лечение, применять более безопасные препараты и представить родителям больного ребенка более точный прогноз (M.S. Cooper и соавт., 2023). Пробел в современной классификации эпилепсии в настоящее время восполняется применением терминов «ВЗФЭД-вариант» (по M.S. Cooper) или «ФЭДСИМ-ДЭПД» (по К.Ю. Мухину).

Фокальные эпилепсии при ЦП. У 30 % детей с эпилепсией при ЦП диагностируется фокальная эпилепсия (M.S. Cooper и соавт., 2023). Средний возраст начала фокальных приступов составляет 3,7 (1,0–10,6) года. Только у 25 % пациентов были диагностированы унифокальные типы приступов, в большинстве случаев выявлены билатеральные или мультифокальные приступы. У 71 % пациентов зарегистрированы моторные приступы (обычно клонические, тонические или версивные), у 82 % – немоторные (обычно остановка активности или сенсорные симптомы). Фокальные эпилепсии могут трансформироваться из ВЗФЭД (в возрасте после 16 лет). У большей части (57 %) детей в анамнезе диагностированы внутримозговые гематомы.

Особенности противоэпилептической терапии при церебральном параличе

В целом лечение эпилепсии у пациентов с ЦП такое же, как и у других пациентов с эпилепсией, в зависимости от диагноза эпилептического синдрома. Однако АЭП могут влиять на лечение ЦП, и наоборот. Существует вероятность дополнительной пользы или риска для ребенка при применении различных лекарственных препаратов.

Широкое применение ноотропных препаратов при ЦП (О.В. Быкова и соавт., 2012) или баклофена для лечения спастичности у детей с эпилепсией вызывает опасения, поскольку эти методы могут повышать риск развития эпилептических приступов, хотя одновременное применение АЭП теоретически должно уменьшать данный риск (G. Noritz и соавт., 2022).

Влияние АЭП на коморбидные состояния при ЦП. Остеопороз при ЦП. У детей с ЦП имеется высокий риск развития остеопороза и переломов из-за иммобилизации. Согласно рекомендациям Американской академии педиатрии, вальпроат и окскарбазепин усугубляют риск развития остеопороза за счет нарушения метаболизма кальция и витамина D, а также прямого воздействия на костную ткань. Фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин ускоряют катаболизм витамина D. Кетогенная диета также может снижать минеральную плотность костей. Таким образом, пациентам с ЦП, принимающим АЭП, рекомендован мониторинг плотности костной ткани и концентрации витамина D (G. Noritz и соавт., 2022).

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) при ЦП. У пациентов с СОАС при ЦП встречается как центральное апноэ, так обструкция дыхательных путей. При этом на развитие дыхательных нарушений может оказывать влияние как само заболевание, так и лекарственные препараты, применяемые для купирования боли, спазмов, психотропные препараты и др. (G. Noritz и соавт., 2022). По данным полисомнографического исследования (S. Joshi и соавт., 2025), 83,5 % детей с ЦП (n = 272) соответствовали критериям СОАС у детей (индекс апноэ–гипопноэ составляет 1 событие в час и более). СОАС легкой степени наблюдался у 60,6 %, средней степени тяжести – у 18,1 %, тяжелый СОАС – у 21,1 % пациентов; медиана индекса апноэ–гипопноэ составила 2,7 события в час. Дети с наиболее тяжелыми функциональными нарушениями (уровни IV–V по GMFCS) демонстрировали: более высокий индекс апноэ–гипопноэ, менее высокую сатурацию кислорода и наибольшую частоту тяжелого СОАС. В сравнительном исследовании J. Garcia и соавт. (2016)

показано повышение риска равзития СОАС у детей с сочетанием эпилепсии и ЦП. При анкетировании с использованием детского опросника нарушений сна (Pediatric Sleep Questionnaire, PSQ) более высокие баллы (PSQ >33 %) достоверно чаще регистрировались у детей с ЦП (у 58 %) и детей с ЦП и эпилепсией (у 67 %) в сравнении со здоровыми детьми, среди которых аналогичные нарушения выявлялись лишь в 27 % случаев (p <0,001). Увеличение показателей по PSQ коррелировало с ростом тяжести двигательных нарушений при ЦП, оцененной по GMFCS.

Синдром обструктивного апноэ сна ухудшает контроль эпилептических приступов за счет гипоксемии, фрагментации и снижения качества сна. В связи с этим у всех детей с ЦП необходима регулярная оценка наличия СОАС с использованием опросника (S. Shivani и соавт., 2026). В качестве скрининга на нарушения дыхания во сне возможно проведение ночного кардиореспираторного мониторинга. Для точной диагностики и оценки генеза пароксизмальных ночных событий необходимо проведение ночной полисомнографии с включением 19-канальной электроэнцефалографии (M. Bergmann и соавт., 2022).

Часто применяемые при ЦП баклофен и вальпроевая кислота могут усиливать феномен ночного апноэ (S. Javaheri и соавт., 2024). В отличие от вальпроевой кислоты, сультиам в нескольких мультицентровых двойных слепых рандомизированных исследованиях доказал способность снижать индекс апноэ–гипопноэ и избыточную дневную сонливость у пациентов с СОАС (Л.Ю. Глухова и соавт., 2025). В связи с этим сультиам можно рассматривать как препарат симультанной (одновременной) терапии обоих состояний.

Дисфагия при ЦП встречается у 30–85 % детей в зависимости от возраста, тяжести двигательных нарушений и методов оценки. Распространенность и тяжесть дисфагии тесно коррелируют с уровнем по GMFCS (A. Nyman и соавт., 2025). Это следует учитывать при выборе лекарственной формы АЭП. У пациентов с ЦП предпочтительно использовать жидкие и растворимые формы лекарственных средств, включая АЭП, разработанные для применения в педиатрической практике. Согласно обзору J.W. Wheless и соавт. (2025), выделено 7 АЭП, способных усиливать дисфагию: клобазам, фенитоин, фенобарбитал, вальпроевая кислота, ламотриджин, окскарбазепин и габапентин. Рекомендуется отдавать предпочтение жидким формам АЭП при их наличии, а также проводить мониторинг симптомов дисфагии при использовании указанных АЭП.

Дистония при ЦП и влияние на нее АЭП. Согласно определению руководства по дистониям AACPDM[4] (D. Fehlings и соавт., 2024), дистония при ЦП – частое расстройство движений, характеризующееся устойчивыми или интермиттирующими мышечными сокращениями, приводящими к аномальным, часто повторяющимся движениям, позам или их сочетанию. Дистонические движения обычно имеют стереотипный (паттерный), скручивающий характер и могут быть тремороподобными. Дистония нередко инициируется или усугубляется произвольной двигательной активностью и сопровождается феноменом overflow (сопутствующей активацией несвязанных мышц).

Назначение противоэпилептической терапии представляет определенные трудности у пациентов с дистонией. У пациентов с ЦП (особенно дискинетической и смешанной формами) дистония присутствует как базовое расстройство. Добавление АЭП, обладающих потенциалом индуцировать дистонию, может значительно усилить существующие симптомы (гипертонус, непроизвольные позы, движения). При этом иногда дистонические приступы ошибочно расценивают как эпилептические, что приводит к назначению АЭП, которые только ухудшают ситуацию. Следует также помнить о существовании такого неотложного состояния, как *status dystonicus* (дистонический статус), требующего срочного лечения. Фенитоин, карбамазепин и вальпроаты наиболее часто ассоциированы с ухудшением или индукцией дистонии (C. Zadikoff и соавт., 2007). При назначении противоэпилептической терапии пациентам с дистониями при ЦП следует оценивать динамику дистонии (например, с помощью шкал Barry Albright Dystonia Scale или Dyskinesia Impairment Scale), а при ухудшении дистонии на фоне приема АЭП – рассмотреть отмену или замену препарата (согласно руководству по дистониям AACPDM) (D. Fehlings и соавт., 2024). Для дифференциальной диагностики неэпилептических дистонических и миоклонических эпизодов с судорожными приступами необходим периодический контроль данных ВЭМ с обязательной фиксацией пароксизмальных состояний.

Согласно американскому руководству (D. Fehlings и соавт., 2024), баклофен (агонист $ГАМК_{B}$-рецепторов) для перорального приема рекомендован в качестве препарата 1-й линии при генерализованной дистонии, а также применяется в терапии фокальных форм дистонии. Ботулотоксин типа А в форме внутримышечных инъекций рекомендуется пациентам с фокальной

[4]AACPDM – American Academy for Cerebral Palsy and Developmental Medicine, Американская академия по изучению детского церебрального паралича и нарушений развития.

или сегментарной дистонией, вызывающей значимое нарушение функционирования. Авторы руководства отмечают, что тригексифенидил и бензодиазепины следует рассматривать только в отдельных случаях.

Бензодиазепины (диазепам, клобазам и др.) могут быть эффективны в отношении как эпилепсии, так и спастичности (G. Noritz и соавт., 2022). Эти препараты снижают тонус через модуляцию $ГАМК_А$-рецепторов и усиливают тормозное постсинаптическое действие гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Однако долгосрочное применение бензодиазепинов вызывает нарушения в таких когнитивных доменах, как зрительно-пространственные способности, скорость обработки информации, вербальное обучение и память, концентрация и внимание. Результаты метаанализов продемонстрировали, что, несмотря на улучшение когнитивных функций после отмены бензодиазепинов, пациенты не достигают исходного уровня когнитивного функционирования, полученного в контрольной группе (у здоровых людей, не получавших данные препараты) (S.A. Stewart, 2005). В связи с этим в каждом конкретном случае необходимо взвешивать риск и пользу от применения бензодиазепинов и по возможности исключать длительные курсы бензодиазепинов у пациентов с ЦП и когнитивными нарушениями.

Вигабатрин обладает дозозависимым антиспастическим действием за счет повышения уровня ГАМК – основного тормозного нейротрансмиттера в ЦНС – и сопоставим по данному действию с баклофеном. Повышение уровня ГАМК приводит к снижению возбудимости мотонейронов спинного мозга и уменьшению патологически повышенного мышечного тонуса (спастичности) (S.M. Grant и соавт., 1991; J. Srinivasan и соавт., 1994). В исследованиях S.M. Grant и соавт. (1991), J. Srinivasan и соавт. (1994) вигабатрин продемонстрировал схожую эффективность с баклофеном у пациентов с повреждениями спинного мозга или рассеянным склерозом. Это подтверждается данными исследования D.I. Zafeiriou и соавт. (1996), в котором вызванная вигабатрином мышечная гипотония наблюдалась у всех пациентов с ЦП и рассматривалась как благоприятный побочный эффект, снизивший аномально повышенный мышечный тонус. Вигабатрин применяли у 9 детей с ЦП и впервые диагностированным СИЭС в комбинации с гормонотерапией. После первоначального ответа, выражавшегося в полном подавлении инфантильных спазмов у всех пациентов, за исключением 1 ребенка, наблюдался долгосрочный ответ, сохранявшийся в среднем в течение 19,2 мес. Переносимость препарата была отличной: у 7 из 9 пациентов не наблюдалось побочных эффектов. По тесту Гриффитса был отмечен ряд улучшений, особенно в двигательном развитии (баллы до и после лечения): общий коэффициент развития увеличился с 64,2 до 65,4; двигательная активность – с 32,7 до 37,6; социально-личностные навыки – с 83,2 до 84,6; зрительно-моторная координация – с 65,3 до 67,2; показатели выполнения заданий – с 66,3 до 68,0. Таким образом, в ходе исследования было показано увеличение двигательной активности на 5 баллов по тесту Грифитса, связанное с применением вигабатрина.

В отличие от бензодиазепинов, вигабатрин в плацебоконтролируемом исследовании у взрослых пациентов с фокальной эпилепсией ($n = 146$) через 12 нед по данным когнитивных тестов (WAIS-RFSIQ – Full Scale IQ, Wechsler Adult Intelligence Scale, показатель общего уровня когнитивных способностей по полной шкале Векслера для взрослых) достоверно не влиял на когнитивные способности даже при высоких дозах: контрольная группа – 89,4 балла; группа, получавшая вигабатрин 1 г/сут, – 87,17; 3 г/сут – 88,05; 6 г/сут – 88,50 балла; $p = 0,872$ (C.B. Dodrill и соавт., 1995).

Собственный опыт применения вигабатрина у пациентов с синдромом инфантильных эпилептических спазмов и церебральным параличом

Нами проведен ретроспективный анализ клинических случаев 16 пациентов с ДЦП и СИЭС в возрасте от 2 до 13 лет, наблюдавшихся в медицинском центре «УГМК-Здоровье» (Екатеринбург), Областной детской клинической больнице им. Н.Н. Силищевой (Астрахань) и на базе кафедры неврологии детского возраста Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (Москва). Средний возраст пациентов составил 5,65 ± 0,77 года. Перинатальный анамнез у всех детей был отягощен одним или несколькими неблагоприятными факторами: наиболее часто регистрировались фетоплацентарная недостаточность (38 %), угроза прерывания беременности (31 %) и слабость родовой деятельности (19 %), тогда как острая респираторная вирусная инфекция во время беременности, артериальная гипертензия, гестационный сахарный диабет встречались реже – по 13 % случаев. В большинстве случаев пациенты родились недоношенными: средний гестационный возраст составил 35,2 ± 0,9 нед, а средняя масса тела при рождении – 2604 ± 251,2 г. Средняя оценка по шкале Апгар – 5,2 ± 0,3 балла. На искусственной вентиляции легких после рождения находились 13 (81 %) детей, средняя продолжительность вентиляции составила 12 ± 2 сут. Церебральная ишемия разной степени тяжести отмечалась у всех обследованных, при этом в 81 % случаев преобладали среднетяжелые и тяжелые формы. Судороги в раннем неонатальном периоде были зарегистрированы у большинства пациентов ($n = 13$ (81 %)). Средний возраст установления

диагноза ЦП составил 12,4 ± 0,6 мес. По GMFCS в исследуемой когорте преобладали тяжелые двигательные нарушения: уровень III был зарегистрирован всего у 2 пациентов, у остальных отмечены уровни IV (9 случаев) и V (5 случаев). Нарушения приема пищи и глотания выявлялись у всех детей; по системе EDACS (Eating and Drinking Ability Classification System) у 12 (75 %) пациентов нарушения соответствовали IV уровню, еще у 1 пациента – V уровню, что свидетельствует о преобладании тяжелой дисфагии.

У всех пациентов регистрировались эпилептические приступы по типу инфантильных ЭС; средний возраст дебюта ЭС составил 4,7 ± 1,4 мес. Помимо эпилептических спазмов у 56 % детей отмечались фокальные моторные приступы, дебютировавшие в широком возрастном диапазоне, – от 1,5 мес до 13 лет. У 31 % пациентов приступы носили фебрильно-провоцируемый характер, а у 38 % имели статусное или серийное течение. Дистонии наблюдались практически у всех обследованных – в 91 % случаев.

По данным электроэнцефалографии в 31 % случаев выявлялась региональная и в 31 % – мультирегиональная эпилептиформная активность. У 38 % пациентов описывалась картина гипсаритмии, при этом у 56 % эпилептиформная активность носила продолженный характер во сне. По данным нейровизуализации, на томограмме доминировали церебральная атрофия и заместительная гидроцефалия – у 75 % детей, реже встречались кистозно-глиозные изменения коры и подкорковых структур – в 56 % случаев.

Вигабатрин в большинстве (88 %) наблюдений применялся в составе политерапии. Наиболее частыми комбинациями были сочетания с клоназепамом – у 8 (50 %) пациентов, с вальпроевой кислотой – у 6 (38 %) и с леветирацетамом – у 3 (19 %). Средняя суточная доза вигабатрина составила 1062 ± 110,6 мг/сут, или 68,3 ± 4,6 мг/кг/сут.

Положительная динамика в отношении инфантильных ЭС отмечалась у всех пациентов. Полная ремиссия приступов была достигнута у 81 % детей, тогда как у 19 % зарегистрировано снижение частоты приступов более чем на 50 %. Вместе с тем у части пациентов сохранялись фокальные приступы, либо приступы данного типа возникали позднее, уже на фоне терапии вигабатрином.

Таким образом, вигабатрин продемонстрировал эффективность в отношении купирования ЭС у всех пациентов.

Также был проведен анализ влияния АЭП на спастичность (дистонии) у части пациентов. Ухудшение (усиление) спастичности, приведшее в том числе к отмене терапии, произошло у 2 из 10 пациентов, получавших вальпроевую кислоту, у 2 из 3 пациентов, получавших ламотриджин, у 4 из 10 пациентов, получавших леветирацетам, у 1 из 4 пациентов, получавших руфинамид, у 1 из 2 пациентов, получавших зонисамид, и у 2 из 3 пациентов, получавших окскарбазепин.

У 8 пациентов, получавших вигабатрин, был проведен опрос родителей в отношении влияния препарата на симптомы спастичности. У всех пациентов симптомы дистонии заметно уменьшились.

Собственный опыт применения вигабатрина при сочетании церебрального паралича и фармакорезистентной фокальной эпилепсии

Представляем собственный опыт применения вигабатрина у 4 пациентов со спастической квадриплегией (V–VI уровень по GMFCS) в сочетании с частыми дистоническими эпизодами и эпилепсией с полиморфными приступами (адверзивными, гемифациальными, гемиклоническими приступами, тоническими эпилептическими спазмами) без СИЭС в анамнезе, наблюдающихся в медицинском центре «УГМК-Здоровье» (Екатеринбург).

Трое из 4 пациентов родились недоношенными на сроке от 30 до 34 нед. Все пациенты перенесли в неонатальном периоде критические состояния в виде тяжелой церебральной ишемии, внутрижелудочковых кровоизлияний с развитием судорожного синдрома, находились на длительной искусственной вентиляции легких. По данным нейровизуализации у всех пациентов отмечалось формирование генерализованной церебральной атрофии, атрофических (у 2 пациентов) или кистозно-глиозных (еще у 2 пациентов) изменений различных долей и подкорковых областей головного мозга.

После 3 мес жизни у всех пациентов наблюдалось формирование спастической квадриплегии с частыми дистоническими эпизодами в виде выгибаний, скручиваний тела и головы, которые сохраняются по настоящее время. Кроме дистоний у всех пациентов отмечались вздрагивания на тактильные, звуковые стимулы, при засыпании, при кормлении, в том числе в виде коротких серий, которые также сохраняются по настоящее время.

По данным ВЭМ в динамике у всех пациентов с 1 года жизни выявлялись появление продолженной, с высоким индексом, высокоамплитудной эпилептиформной активности мультирегионального, периодически диффузного характера, недостаточная сформированность или отсутствие специфических паттернов сна, при этом типичные для СИЭС приступы и электроэнцефалографические паттерны не наблюдались.

В возрасте от 1,5 до 8 лет в данной группе детей диагностировался дебют фебрильных и афебрильных

фокальных адверзивных, гемифациальных и гемиклонических приступов с серийным или статусным течением с частотой 1 эпизод в 3–6 мес. В возрасте 4–5 лет в 3 случаях и в 9 лет в 1 случае преимущественно в состоянии сна или после пробуждения из сна отмечалось появление частых серийных тонических эпилептических спазмов с феноменом низкоамплитудной быстрой активности (low amplitude fast activity, LAFA), чаще в височно-центрально-лобных областях, без четкой латерализации на записи ВЭМ.

Противоэпилептическая терапия у всех детей была начата еще до дебюта приступов с 1 года жизни препаратами вальпроевой кислоты – без существенного эффекта по картине ЭЭГ. Применялся широкий спектр АЭП, однако терапия оказывалась неэффективной либо в отношении динамики фокальных приступов и картины ЭЭГ, либо по причине развития значимых побочных эффектов в виде нарастания дистонии, общего возбуждения, нарушений сна (табл. 2). После дебюта тонических ЭС в терапию был добавлен вигабатрин. К настоящему времени

Таблица 2. *Противоэпилептическая терапия у пациентов с церебральным параличом и мультифокальной эпилепсией (собственные наблюдения)*
Table 2. *Antiepileptic therapy in patients with cerebral palsy and multifocal epilepsy (own observations)*

Антиэпилептический препарат Antiepileptic drug	**Пациент 1, 8 лет** Patient 1, 8 years old	**Пациент 2, 13 лет** Patient 2, 13 years old	**Пациент 3, 7 лет** Patient 3, 7 years old	**Пациент 4, 8 лет** Patient 4, 8 years old
Вальпроевая кислота Valproic acid	Выраженные колики Severe colic	Без эффекта No effect	Тромбоцитопения, заторможенность Thrombocytopenia, psychomotor slowing	400 мг/сут 400 mg/day
Леветирацетам Levetiracetam	Возбуждение, нарушения сна, усиление дистоний Agitation, sleep disturbances, increased dystonia	Возбуждение, нарушения сна, усиление дистоний Agitation, sleep disturbances, increased dystonia	Без эффекта No effect	Возбуждение, вздрагивания, бруксизм, ухудшение сна Agitation, myoclonic jerks, bruxism, worsening sleep
Ламотриджин Lamotrigine	Усиление дистоний Increased dystonia	–	150 мг/сут 150 mg/day	–
Вигабатрин Vigabatrin	1000 мг/сут (98 мг/кг/сут) 1000 mg/day (98 mg/kg/day)	2000 мг/сут (79,3 мг/кг/сут) 2000 mg/day (79.3 mg/kg/day)	1000 мг/сут (64,5 мг/кг/сут) 1000 mg/day (64.5 mg/kg/day)	750 мг/сут (62,5 мг/кг/сут) 750 mg/day (62.5 mg/kg/day)
Клобазам Clobazam	20 мг/сут для коррекции дистоний 20 mg/day for management of dystonia	–	–	10 мг/сут для коррекции дистоний 10 mg/day for management of dystonia
Клоназепам Clonazepam	–	0,25 мг на ночь для коррекции миоклоний и нарушений сна 0.25 mg at bedtime for the management of myoclonus and sleep disturbances	–	Вялость, слюнотечение Tiredness, sialorrhea
Руфинамид Rufinamide	–	–	Вялость, сонливость, отсутствие эффекта Tiredness, somnolence, lack of efficacy	Без эффекта No effect
Перампанел Perampanel	–	–	–	Без эффекта No effect
Этосуксимид Ethosuximide	–	–	Вялость, слюнотечение Tiredness, sialorrhea	–

вигабатрин в монотерапии получают 2 пациента и в дуотерапии – еще 3 пациента. Во всех случаях отмечен хороший эффект в виде регресса приступов, снижения общей спастичности, улучшения сна и уменьшения количества дистонических эпизодов.

В 1 случае требовалась медленная титрация дозы вигабатрина из-за нарастания дистонических эпизодов в начале приема препарата. Еще в 1 случае пришлось оставить низкую дозу препарата (62,5 мг/кг/сут), так как ее повышение вызывало усиление дистонических эпизодов. Для контроля над дистониями, миоклониями и улучшения сна в 3 случаях назначались небольшие дозы бензодиазепинов, в то время как миорелаксанты (баклофен, тизанидин, толперизон) и тригексифенидил оказались недостаточно эффективными.

Таким образом, вигабатрин демонстрирует высокую эффективность при мультифокальной эпилепсии у детей с ЦП. Препарат хорошо контролирует фокальные моторные приступы, тонические эпилептические спазмы, снижает общую спастичность, за счет чего отмечаются более мягкое течение дистоний и улучшение сна.

Обсуждение парадоксального усиления спастичности на основе механизмов, связанных с обменом ГАМК. К парадоксальному усилению тонуса мышц и усугублению других двигательных расстройств может приводить феномен ГАМК-опосредованного растормаживания – ингибирование тормозных нейронов (преимущественно в базальных ганглиях головного мозга), приводящее к активации подконтрольных им двигательных центров (М.Н. Карпова, 2015). Данные явления были отмечены при быстрой титрации вигабатрина у 1 пациента в нашем наблюдении. Поскольку действие вигабатрина связано с необратимым ингибированием фермента трансаминазы и повышением уровня ГАМК во всех тормозных нейронах, его эффекты могут распространяться и на тормозные нейроны базальных ганглиев.

При наличии дистоний у пациентов с ЦП предпочтительна более медленная титрация дозы вигабатрина для предотвращения усиления дистонических эпизодов в начале терапии или применение препарата в меньших терапевтических дозах (<80 мг/кг/сут) при плохой переносимости (S.M. Grant и соавт., 1991).

Собственный опыт применения сультиама при сочетании церебрального паралича и фокальной эпилепсии детского возраста со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами детства на электроэнцефалограмме

Данная серия наблюдений включает 6 детей с ЦП и эпилепсией на фоне структурного поражения головного мозга, у которых по данным клинического обследования и ВЭМ были выявлены признаки, характерные для фенотипа ФЭДСИМ-ДЭПД (ВЗФЭД-вариант). Пациенты наблюдались в Институте детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки (Москва). Во всех случаях эпилептиформная активность имела морфологические черты роландических спайков, или ДЭПД, с увеличением представленности во время сна и сопровождалась благоприятным клинико-электроэнцефалографическим ответом на сультиам, что согласуется с данными литературы о значении синдромальной диагностики у детей с ЦП и эпилепсией.

Средний возраст пациентов на момент включения в наблюдение составил 5,3 ± 1,3 года, диапазон – от 3 до 11 лет. Перинатальный анамнез у всех пациентов был отягощен гипоксически-ишемическим поражением ЦНС и/или внутриутробной инфекцией. У 5 из 6 детей отмечались факторы риска во время беременности (угроза прерывания, инфекционные заболевания, гестационный сахарный диабет, тромбофилия), у 4 пациентов – патологические или осложненные роды с применением дополнительных родовых пособий или путем кесарева сечения. Во всех случаях в раннем неонатальном периоде описывались тяжелые состояния (дыхательная недостаточность, судорожный синдром, поражение ЦНС), требовавшие терапии в отделении реанимации; у большинства пациентов проводилась искусственная вентиляция легких длительностью от 24 ч до 2 нед.

У всех детей сформировался ДЦП со спастическими формами (тетра- или гемипарез), при этом тяжесть двигательных нарушений варьировала от II–III до IV уровня по GMFCS, в сочетании с задержкой моторного и психоречевого развития. В 1 случае описаны вторичная микроцефалия и порок развития коры по типу полимикрогирии. Нарушения речи (экспрессивная речь, дизартрия) были выражены у части пациентов старшего возраста.

Дебют эпилепсии у представленных пациентов приходился на ранний возраст: от неонатального периода до 4 лет жизни. Клиническая картина приступов была полиморфной: у части детей отмечались билатеральные тонико-клонические приступы, нередко с пролонгированным или статусным течением, у других – фокальные моторные приступы (гемиклонические, тонические и др.).

По результатам ВЭМ у всех пациентов до начала терапии сультиамом регистрировалась эпилептиформная активность регионального или мультирегионального характера, преимущественно с вовлечением лобно-центрально-височных и теменно-височных отделов, часто с латерализацией по одному полушарию (левому или правому) и значительным нарастанием индекса во сне. Во всех наблюдениях морфология эпилептиформных разрядов соответствовала роландиче-

ским спайкам (ДЭПД). В ряде случаев индекс эпилептиформной активности во сне достигал 40–90 % на отдельных эпохах записи.

По данным нейровизуализации у всех пациентов выявлялись выраженные структурные изменения головного мозга: перивентрикулярная лейкомаляция и перивентрикулярная энцефалопатия, преимущественно в теменно-височно-затылочных областях (1 случай), кистозно-глиозно-атрофические изменения одного полушария с латеровентрикуломегалией и гипоплазией ножки мозга (1 случай), правосторонняя гемиатрофия с грубой глиозно-атрофической трансформацией коры, подкорковых структур и мозолистого тела (1 случай), а также порок развития коры по типу полимикрогирии в сочетании со спастическим тетрапарезом (1 случай). В 2 случаях проведено полное секвенирование экзома, патогенных вариантов не выявлено.

До назначения сультиама все пациенты получали различные схемы противоэпилептической терапии: вальпроевую кислоту, леветирацетам, окскарбазепин, перампанел, нередко в режиме дуо- или политерапии. В части случаев отмечалась неполная эффективность или ухудшение течения эпилепсии (учащение приступов, статусное течение), а также развитие нежелательных явлений: тромбоцитопении, лейкопении, поведенческих изменений, что требовало пересмотра терапии. Эти клинические ситуации соответствуют данным литературы о необходимости поиска альтернативных схем у детей с фармакорезистентными формами фокальной эпилепсии.

Сультиам был назначен всем пациентам, как в составе комбинированной терапии (с вальпроевой кислотой) у части детей, так и в режиме монотерапии после отмены других АЭП. На фоне терапии сультиамом во всех 6 случаях достигнута клиническая ремиссия приступов: у большинства детей полное отсутствие эпилептических событий сохраняется от нескольких месяцев до нескольких лет. У части пациентов отмена предшествующих АЭП (вальпроевая кислота, леветирацетам) на фоне продолжения приема сультиама в монотерапии не приводила к возобновлению приступов. Отмечена хорошая переносимость сультиама: нормализация показателей общего и биохимического анализа крови при отмене вальпроевой кислоты, отсутствие клинически значимых побочных эффектов, что согласуется с опубликованными данными о хорошем профиле безопасности сультиама у детей.

Важным результатом наблюдения стало изменение электроэнцефалографической картины: у части пациентов зарегистрировано полное исчезновение эпилептиформной активности, у остальных – значимое снижение индекса эпилептиформных разрядов во сне и в бодрствовании, с редукцией мультирегиональных паттернов и преимущественной сохранностью эпизодических разрядов низкого индекса. Подобная динамика показателей ЭЭГ согласуется с данными ретроспективных серий о способности сультиама снижать индекс спайк-волновой активности у детей с фокальными эпилепсиями и эпилептическими энцефалопатиями. В отдельных случаях родители отмечали дополнительный положительный эффект в виде улучшения речевых и когнитивных функций ребенка.

Таким образом, описанные клинические случаи представляются наиболее близкими к типичному фенотипу ФЭДСИМ-ДЭПД (ВЗФЭД-варианта) у детей с поражением белого вещества, при котором наличие структурного дефекта головного мозга не исключает возрастзависимого и потенциально более благоприятного характера течения эпилепсии. Они демонстрируют высокую эффективность и хорошую переносимость сультиама у детей с ЦП и структурной фокальной эпилепсией, ассоциированной с ДЭПД. Полученные данные дополнительно подтверждают потенциал препарата как важного компонента терапии у пациентов с тяжелой структурной патологией головного мозга, что согласуется с современными рекомендациями по применению сультиама при детских фокальных эпилептических синдромах.

Заключение

Эпилепсия и ЦП часто сочетаются друг с другом и сопровождаются множеством коморбидных состояний.

Ввиду высокой распространенности СИЭС в популяции пациентов с ЦП, превышающей общепопуляционные показатели, данная сочетанная патология требует повышенной настороженности со стороны врачей. Вигабатрин является АЭП 1-й линии для терапии данной формы эпилепсии.

Вигабатрин также демонстрирует высокую эффективность при мультифокальной фармакорезистентной эпилепсии у детей со спастическими формами ЦП. Препарат обеспечивает эффективный контроль фокальных моторных приступов, тонических ЭС, а также снижает общую спастичность, частоту и выраженность дистонических эпизодов, что в совокупности способствует улучшению сна у детей с ЦП. Ввиду высокой распространенности дисфагии у пациентов с ЦП предпочтительно применение растворимых/жидких форм вигабатрина.

Церебральный паралич является фактором риска развития СОАС, а течение эпилепсии у детей с ЦП еще больше повышает этот риск. При подозрении на СОАС в качестве скрининга можно использовать проведение ночного кардиореспираторного мониторинга. «Золотым стандартом» диагностики нарушений

дыхания во сне является ночная полисомнография с включением 19-канальной электроэнцефалографии для оценки контроля эпилепсии.

Эпилептический синдром ФЭДСИМ-ДЭПД (ВЗФЭД-вариант) остается недостаточно распознаваемым состоянием у детей при ЦП. Благодаря высокой эффективности и благоприятному профилю переносимости сультиам является препаратом 1-й линии при данной патологии, при этом он также способен уменьшать выраженность симптомов СОАС. Эти качества делают сультиам препаратом первого выбора для данной группы пациентов.

Литература / References

1. Быкова О.В., Платонова А.Н., Балканская С.В., Батышева Т.Т. Детский церебральный паралич и эпилепсия – подходы к лечению и реабилитации. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски 2012;112(7–2):64–70.
Bykova O.V., Platonova A.N., Balkanskaya S.V., Batysheva T.T. Cerebral palsy and epilepsy – approaches to treatment and rehabilitation. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvypuski = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. Special Issues 2012;112(7–2):64–70. (In Russ.).
2. Глухова Л.Ю., Маркин А.В. Новые аргументы для пациентов с апноэ и эпилепсией. Русский журнал детской неврологии 2025;20(4):84–92. DOI: 10.17650/2073-8803-2025-20-4-84-92
Glukhova L.Yu., Markin A.V. New arguments for patients with apnea and epilepsy. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2025;20(4):84–92. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2025-20-4-84-92
3. Зыков В.П., Мурачуева Ф.А., Чебаненко Н.В. и др. Эпилепсия и церебральный паралич: клиническая синдромология, исходы и прогноз. Доктор.Ру 2022;21(7):20–27. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-7-20-27
Zykov V.P., Murachueva F.A., Chebanenko N.V. et al. Epilepsy and cerebral palsy: clinical syndromology, outcomes, and prognosis. Doktor.Ru = Doctor.Ru 2022;21(7):20–27. (In Russ.). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-7-20-27
4. Карпова М.Н., Кузнецова Л.В., Клишина Н.Ю. ГАМК и ее рецепторы в патогенезе эпилепсии. Успехи физиологических наук 2015;46(3):46–59.
Karpova M.N., Kuznetsova L.V., Klishina N.Yu. GABA and its receptors in the pathogenesis of epilepsy. Uspekhi fiziologicheskikh nauk = Advances in Physiological Sciences 2015;46(3):46–59. (In Russ.).
5. Мухин К.Ю., Кузьмич Г.В., Балканская С.В. и др. Особенности эпилептиформной активности ЭЭГ у детей с перивентрикулярной лейкомаляцией и детским церебральным параличом при отсутствии эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски 2012;112(7–2):71–6.
Mukhin K.Yu., Kuzmich G.V., Balkanskaya S.V. et al. Features of epileptiform activity of EEG in children with periventricular leukomalacia and cerebral palsy in the absence of epilepsy. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvypuski = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. Special Issues 2012;112(7–2):71–6. (In Russ.).
6. Холин А.А., Заваденко Н.Н., Есипова Е.С. Детский церебральный паралич и эпилепсия. Вопросы практической педиатрии 2016;(11).
Kholin A.A., Zavadenko N.N., Esipova E.S. Cerebral palsy and epilepsy. Voprosy prakticheskoy pediatrii = Issues of Practical Pediatrics 2016;(11). (In Russ.).
7. Шанавазова М.Д., Аскевова М.А., Абдулсемедова Д.А. и др. Детский церебральный паралич и эпилепсия: две нозологии, одна этиология. Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования 2023;(2):41–4.
Shanavazova M.D., Askevova M.A., Abdulsemedova D.A. et al. Cerebral palsy and epilepsy: two nosologies, one etiology. Meditsina. Sotsiologiya. Filosofiya. Prikladnye issledovaniya = Medicine. Sociology. Philosophy. Applied Research 2023;(2):41–4. (In Russ.).
8. Alyoubi R.A., Abu-Zaid A. Epilepsy in cerebral palsy: unraveling prevalence, risk factors, and subtype associations in a large-scale population study. Medicina (Kaunas) 2024;60(11):1809.
9. Benfer K.A., Weir K.A., Bell K.L. et al. Oropharyngeal dysphagia and gross motor skills in children with cerebral palsy. Pediatrics 2013;131(5):e1553–62. DOI: 10.1542/peds.2012-3093
10. Cheng W., Yang Y., Chen Y. et al. Anti-seizure medication treatment of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a systematic review and meta-analysis. Front Pharmacol 2022;13:821639. DOI: 10.3389/fphar.2022.821639
11. Cooper M.S., Mackay M.T., Dagia C. et al. Epilepsy syndromes in cerebral palsy: varied, evolving and mostly self-limited. Brain 2023;146(2):587–99. DOI: 10.1093/brain/awac274
12. Dan B., Rosenbaum P., Carr L. et al. Updated description of cerebral palsy. Dev Med Child Neurol 2026;68(4):465–76. DOI: 10.1111/dmcn.70149
13. Dodrill C.B., Arnett J.L., Sommerville K.W., Sussman N.M. Effects of differing dosages of vigabatrin (Sabril) on cognitive abilities and quality of life in epilepsy. Epilepsia 1995;36(2):164–73. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1995.tb00976.x
14. Dozieres-Puyravel B., Nasser H., Mauvais F.X. et al. Real-life data comparing the efficacy of vigabatrin and oral steroids given sequentially or combined for infantile epileptic spasms syndrome. Eur J Paediatr Neurol 2024;48:61–6. DOI: 10.1016/j.ejpn.2023.11.009
15. Fehlings D., Agnew B., Gimeno H. et al. Pharmacological and neurosurgical management of cerebral palsy and dystonia: clinical practice guideline update. Dev Med Child Neurol 2024;66(9):1133–47. DOI: 10.1111/dmcn.15921
16. Feroze N., Karim T., Ostojic K. et al. Clinical features associated with epilepsy occurrence, resolution, and drug resistance in children with cerebral palsy: a population-based study. Dev Med Child Neurol 2024;66(6):793–803. DOI: 10.1111/dmcn.15807
17. Garcia J., Wical B., Wical W. et al. Obstructive sleep apnea in children with cerebral palsy and epilepsy. Dev Med Child Neurol 2016;58(10):1057–62. DOI: 10.1111/dmcn.13091
18. Grant S.M., Heel R.C. Vigabatrin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in epilepsy and disorders of motor control. Drugs 1991;41(6):889–926. DOI: 10.2165/00003495-199141060-00007
19. Javaheri S., Randerath W.J., Safwan Badr M., Javaheri S. Medication-induced central sleep apnea: a unifying concept. Sleep 2024;47(8):zsae038. DOI: 10.1093/sleep/zsae038
20. Joshi S., Young A., Chen A. et al. Polysomnographic diagnosis of obstructive sleep apnea in children with cerebral palsy – a 10-year retrospective review. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2025;197:112512. DOI: 10.1016/j.ijporl.2025.112512
21. Nagy E., Farkas N., Hollódy K. Does co-occurred cerebral palsy change the prognosis of west syndrome? Neuropediatrics 2020;51(1):30–6. DOI: 10.1055/s-0039-1698450
22. Noritz G., Davidson L., Steingass K. et al. Providing a primary care medical home for children and youth with cerebral palsy. Pediatrics 2022;2022:e2022060055. DOI: 10.1542/peds.2022-060055

23. Novak I., Jackman M., Finch-Edmondson M., Fahey M. Cerebral palsy. Lancet 2025;406(10499):174–88. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)00686-5
24. Nyman A., McAllister A., Rodby-Bousquet E. Eating and drinking abilities and nutritional status in children with cerebral palsy: a population-based study. Dev Med Child Neurol 2025;68(7): 959–66. DOI: 10.1111/dmcn.70113
25. Stewart S.A. The effects of benzodiazepines on cognition. J Clin Psychiatry 2005;66(Suppl 2):9–13.
26. Srinivasan J., Richens A. A risk-benefit assessment of vigabatrin in the treatment of neurological disorders. Drug Saf 1994;10(5):395–405. DOI: 10.2165/00002018-199410050-00004
27. Tian L.H., Tinker S.C., Russell L.A. et al. Prevalence and co-occurring developmental, neurological, and mental health conditions of cerebral palsy among children in the United States: 2016–2021. Matern Child Health J 2025;29(11):1512–9. DOI: 10.1007/s10995-025-04177-5
28. Wheless J.W., Richardson B., Rubinos C. et al. Dysphagia in epilepsy patients: the silent enemy. Neurol Clin Pract 2025;15(1):e200362. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000200362. Erratum in: Neurol Clin Pract 2025;15(1):e200423. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000200423
29. Zadikoff C., Munhoz R.P., Asante A.N. et al. Movement disorders in patients taking anticonvulsants. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;78(2):147–51. DOI: 10.1136/jnnp.2006.100222
30. Zafeiriou D.I., Kontopoulos E.E., Tsikoulas I.G. Adrenocorticotropic hormone and vigabatrin treatment of children with infantile spasms underlying cerebral palsy. Brain Dev 1996;18(6):450–2. DOI: 10.1016/s0387-7604(96)00045-9
31. Zuberi S.M., Wirrell E., Yozawitz E. et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. Epilepsia 2022;63(6):1349–97. DOI: 10.1111/epi.17239

ORCID авторов / ORCID of authors
Т.Р. Томенко / T.R. Tomenko: https://orcid.org/0000-0002-0652-1996
Ж.М. Цоцонава / Zh.M. Tsotsonava: https://orcid.org/0000-0003-3275-5099
М.Ю. Щенникова / M.Yu. Shchennikova: https://orcid.org/0009-0008-48072886
Э.Ш. Сагутдинова / E.Sh. Sagutdinova: https://orcid.org/0000-0002-6752-8382
Н.В. Чебаненко / N.V. Chebanenko: https://orcid.org/0000-0002-7231-0249
В.П. Лаврентьева / V.P. Lavrentyeva: https://orcid.org/0009-0000-3295-7294
А.В. Маркин / A.V. Markin: https://orcid.org/0000-0001-9510-4918

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 21.05.2026. **Принята к публикации:** 21.06.2026. **Опубликована онлайн:** 30.07.2026.
Article submitted: 21.05.2026. **Accepted for publication:** 21.06.2026. **Published online:** 30.07.2026.

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ | RUSSIAN JOURNAL of CHILD NEUROLOGY
ТОМ 21 / VOL. 21 2 2026

DOI: https://doi.org/10.17650/2073-8803-2026-21-2-59-71

CC BY 4.0

Применение зонисамида у детей с фокальными эпилептическими приступами. Результаты проспективного мультицентрового наблюдательного исследования за период с октября 2025 г. по июнь 2026 г.

М.Ю. Бобылова[1, 2], Ю.Ю. Калинина[3, 4]

[1]ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 108842 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5, 8;
[2]ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 119571 Москва, ул. Академика Анохина, 9;
[3]ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 390026 Рязань, ул. Высоковольтная, 9;
[4]Медико-педагогический центр «Нейроклиника»; Россия, 390000 Рязань, ул. Павлова, 46

Контакты: Мария Юрьевна Бобылова *mariya_bobylova@mail.ru;*
Юлия Юрьевна Калинина *yu.kalinina81@yandex.ru*

Введение. Проблема лечения эпилепсии у детей остается актуальной в связи с недостаточной эффективностью базовых препаратов, побочными эффектами и ограничениями клинических рекомендаций.

Цель исследования – оценить эффективность применения зонисамида, его влияние на частоту, тяжесть и типы приступов через 3 и 6 мес терапии, а также безопасность и переносимость терапии зонисамидом, частоту и характер нежелательных явлений (НЯ), влияние препарата на массу тела, когнитивные функции с помощью теста EpiTrack (детский) через 3 и 6 мес терапии.

Материалы и методы. Проведено мультицентровое исследование, в котором приняли участие 35 врачей из разных регионов Российской Федерации. В исследование вошли 115 пациентов в возрасте от 6 до 17 лет включительно (средний возраст – 9,95 года), из них 52 % мальчиков, с установленным диагнозом «фокальная эпилепсия». Зонисамид (Зонегран, АО «Фирма ЕВРОСЕРВИС», Россия) назначался согласно инструкции (в дополнительной терапии фокальной эпилепсии с вторичной генерализацией или без нее). Эпилептические синдромы, при которых назначался зонисамид: возрастзависимые фокальные эпилепсии детского возраста, структурные фокальные эпилепсии, структурный вариант синдрома Леннокса–Гасто, генетические эпилепсии. У одного пациента могло сочетаться несколько типов фокальных приступов. Зонисамид назначался в качестве дополнительной терапии в средней суточной дозе 4,6 мг/кг. Через 3 мес из исследования выбыло 16 пациентов из-за несоблюдения протокола исследования. В течение 3 мес ни один пациент не выбыл из-за отмены зонисамида. Продолжили исследование 99 пациентов. Спустя следующие 3 мес (т.е. через 6 мес от начала исследования) выбыло еще 5 пациентов, таким образом, завершили исследование 94 пациента. Из 5 выбывших только у 2 пациентов зонисамид был отменен, остальные пациенты выбыли из-за нарушений протокола исследования. Таким образом, первоначальное число пациентов – 115, выбыл из исследования 21 пациент (из них 19 пациентов выбыло из-за нарушений протокола, 2 пациента прекратили участие из-за отмены зонисамида).

Результаты. Эффективность при приеме зонисамида отмечена у 83 из 94 пациентов. Наилучший показатель полного контроля приступов отмечен в группе ранней дополнительной терапии, когда зонисамид назначался в качестве 2-го дополнительного препарата. У 5 пациентов развились НЯ, потребовавшие отмены препарата. У остальных пациентов НЯ наблюдались в период титрации дозы и были приемлемыми (снижение массы тела и аппетита у пациентов с избыточной массой тела). Также отмечены урежение приступов мигрени у 1 пациента, снижение выраженности тиков у 1 пациента и улучшение гиперактивного поведения.

Выводы. Зонисамид обладает высокой эффективностью и хорошей переносимостью. Частота НЯ сопоставима с частотой их возникновения при приеме других современных антиэпилептических препаратов.

Ключевые слова: зонисамид, фокальный эпилептический приступ, дети, тест EpiTrack, ранняя дополнительная терапия

Для цитирования: Бобылова М.Ю., Калинина Ю.Ю. Применение зонисамида у детей с фокальными эпилептическими приступами. Результаты проспективного мультицентрового наблюдательного исследования за период с октября 2025 г. по июнь 2026 г. Русский журнал детской неврологии 2026;21(2):59–71.
DOI: https://doi.org/10.17650/2073-8803-2026-21-2-59-71

Zonisamide in children with focal epileptic seizures: results of a prospective multicenter observational study (October 2025–June 2026)

***M. Yu. Bobylova*[1, 2], *Yu. Yu. Kalinina*[3, 4]**

[1]*Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5, 8 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108842, Russia;*
[2]*Svt. Luka's Institute of Child and Adult Neurology and Epilepsy; 9 Akademika Anokhina St., Moscow 119571, Russia;*
[3]*I.P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ministry of Health of Russia; 9 Vysokovoltnaya St., Ryazan 390026, Russia;*
[4]*Medical and Pedagogical Center "Neuroclinica"; 46 Pavlova St, Ryazan 390000, Russia*

Contacts: Mariya Yuryevna Bobylova *mariya_bobylova@mail.ru;*
Yuliya Yuryevna Kalinina *yu.kalinina81@yandex.ru*

Background. Management of pediatric epilepsy remains a critical challenge due to the insufficient efficacy of first-line therapies, adverse effects, and constraints within current clinical guidelines.
Aim. To evaluate the efficacy of zonisamide and its impact on the frequency, severity, and types of seizures after 3 and 6 months of therapy. Additionally, to assess the safety and tolerability of zonisamide treatment, the incidence and nature of adverse events (AE), and its impact on body weight and cognitive functions using the pediatric EpiTrack test after 3 and 6 months of therapy.
Materials and methods. A multicenter study was conducted involving 35 physicians from various regions of the Russian Federation. The study enrolled 115 patients aged 6 to 17 years inclusive (mean age: 9.95 years), including 52 % boys, with a confirmed diagnosis of focal epilepsy. Zonisamide (Zonegran, JSC "Firma EUROSERVICE", Russia) was prescribed according to the manufacturer's instructions as adjunctive therapy for focal epilepsy with or without secondary generalization. Epileptic syndromes for which zonisamide was initiated included: self-limited focal epilepsies of childhood, structural focal epilepsies, structural variant of Lennox–Gastaut syndrome, and genetic epilepsies. Individual patients could exhibit a combination of multiple focal seizure types. Zonisamide was administered as add-on therapy at a mean daily dose of 4.6 mg/kg. After 3 months, 16 patients dropped out of the study due to non-compliance with the study protocol. During these first 3 months, no patients discontinued the study due to zonisamide withdrawal. A total of 99 patients continued the study. After the subsequent 3 months (i.e., 6 months from the baseline), an additional 5 patients dropped out; thus, 94 patients completed the study. Among these 5 remaining dropouts, only 2 patients discontinued due to zonisamide withdrawal, while the others dropped out due to protocol violations. Consequently, the baseline cohort consisted of 115 patients, with a total of 21 patients dropping out (19 due to protocol violations and 2 due to zonisamide discontinuation).
Results. Efficacy of zonisamide treatment was observed in 83 out of 94 patients. The highest rate of complete seizure control was recorded in the early adjunctive therapy group, where zonisamide was prescribed as the second add-on medication. Five patients developed AE that required treatment discontinuation. In the remaining patients, AE occurred during the titration period and were deemed acceptable (decreased body weight and appetite in overweight patients). Concurrently, a reduction in migraine frequency was reported in one patient, a decrease in tic severity in one patient, and an improvement in hyperactive behavior.
Conclusion. Zonisamide demonstrates high efficacy and favorable tolerability. The incidence of AE is comparable to that of other modern antiepileptic drugs.

Keywords: zonisamide, focal epileptic seizure, children, EpiTrack test, early adjunctive therapy

For citation: Bobylova M.Yu., Kalinina Yu.Yu. Zonisamide in children with focal epileptic seizures: results of a prospective multicenter observational study (October 2025–June 2026). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2026;21(2):59–71. (In Russ.).
DOI: https://doi.org/10.17650/2073-8803-2026-21-2-59-71

Введение

Согласно современным представлениям Международной противоэпилептической лиги (International League Against Epilepsy, ILAE), целями лечения эпилепсии являются достижение стойкой ремиссии заболевания без значимых нежелательных явлений (НЯ), обеспечение профессиональной и социальной адаптации пациентов и сохранение оптимального качества их жизни [3]. Выбор антиэпилептических препаратов (АЭП) зависит от формы эпилепсии/эпилептического синдрома, типа приступов и осуществляется с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента [2]. В педиатрической практике необходимо принимать во внимание влияние препарата и на текущее состояние ребенка, физическое и нервно-психическое развитие в долгосрочной перспективе. Кроме того, существуют возрастзависимые эпилепсии детского возраста, о которых следует помнить при выборе тактики лечения [2].

Зонисамид (ЗНМ) – оригинальный АЭП III поколения с широким спектром действия, благоприятным профилем безопасности и возможностью приема 1 раз в сутки [4]. Публикации последних лет (2024–2026 гг.) фокусируются на его мультитаргетном механизме действия, применении в педиатрии и расширении показаний за рамки эпилепсии [5, 9].

В обновленных рекомендациях 2025 г. подтверждена высокая эффективность ЗНМ как в монотерапии, так и в комбинации при фармакорезистентных фокальных приступах у взрослых и детей с 6 лет [5, 9]. Опубликованные метаанализы и масштабные рандомизированные контролируемые исследования показывают, что добавление ЗНМ значимо снижает частоту приступов у детей без выраженного влияния на их рост и когнитивное развитие [5, 9]. Современные обзоры делают акцент на уникальной фармакодинамике ЗНМ (он блокирует натриевые каналы и кальциевые каналы Т-типа, ингибирует карбоангидразу и модулирует дофаминергическую систему). Это обусловливает его эффективность при сопутствующих патологиях: ожирении, метаболическом синдроме в целом, а также при мигрени и нейропатической боли [5, 9]. Особое внимание уделяется профилю безопасности и предикторам НЯ [9]. На мировом рынке активно внедряется и исследуется пероральная суспензия ЗНМ, которая существенно повышает комплаенс (приверженность лечению) у детей и пациентов с дисфагией. В России в настоящее время ЗНМ разрешен к применению как препарат для дополнительной терапии при фокальных эпилептических приступах с вторичной генерализацией или без нее у взрослых пациентов, подростков и детей с 6 лет, а также для монотерапии фокальных эпилептических приступов с вторичной генерализацией или без нее у взрослых (уровень убедительности рекомендаций – А; уровень достоверности доказательств – 1) [1, 3]. ЗНМ выпускается в капсулах по 25, 50 и 100 мг. Имеет удобную схему титрации. Прием препарата не зависит от приема пищи. Средние дозы для взрослых – 200–400 мг/сут, для детей – от 3–6 до 8 мг/кг/сут. Титрация дозы обязательна. Для детей с 6 лет начальная доза составляет 1 мг/кг/сут (однократно). Затем доза увеличивается на 1 мг/кг каждую неделю при сопутствующем приеме индукторов ферментов печени или на 1 мг/кг каждые 2 нед при отсутствии приема индукторов ферментов печени. Доза препарата подбирается с учетом клинического эффекта [3, 6]. Для пациентов с нарушением глотания, в том числе с гастростомой или получающих назогастральное питание, пероральную форму ЗНМ можно смешивать с лечебной смесью [4]. Частота НЯ у ЗНМ не больше, чем у других современных АЭП [8]. Чтобы избежать НЯ, необходимы медленная титрация, применение минимальных или средних терапевтических доз, а также исключение комбинаций ЗНМ с АЭП с аналогичными НЯ.

Цели исследования:

1. Оценить эффективность применения ЗНМ (Зонегран, АО «Фирма ЕВРОСЕРВИС», Россия) – его влияние на частоту приступов через 3 и 6 мес лечения, в том числе в зависимости от ранее получаемой терапии.
2. Оценить безопасность и переносимость терапии ЗНМ, частоту и характер НЯ.
3. Оценить влияние ЗНМ на массу тела через 3 и 6 мес терапии.
4. Оценить изменение частоты приступов, тяжесть и типы приступов.
5. Проанализировать подгруппы пациентов в соответствии с возрастом, полом, анамнезом терапии АЭП.
6. Провести анализ общего клинического впечатления от лечения, качества жизни и удовлетворенности пациентов.
7. Оценить влияние ЗНМ на когнитивные функции с помощью теста EpiTrack (детский) до введения препарата и через 6 мес терапии.

Материалы и методы

Критерии включения в исследование:

1. Установленный диагноз фокальной эпилепсии, подтвержденный анамнестическими данными, а также результатами электроэнцефалографии.
2. Возраст 6–17 лет.
3. Мужской и женский пол.
4. Прием Зонеграна согласно инструкции (в дополнительной терапии фокальных приступов с вторичной генерализацией или без нее).
5. Частота приступов – несколько раз в год.

Критерии невключения:
1. Психогенные неэпилептические приступы.
2. Диагноз генерализованной эпилепсии.
3. Возраст младше 6 лет.
4. Масса тела <20 кг.
5. Прием Зонеграна до начала наблюдательной программы (ранее 01.10.2025).
6. Беременность.
7. Мочекаменная болезнь.
8. Тяжелая печеночная недостаточность.

Критерий исключения: нарушение протокола.

Дизайн исследования

Нулевой визит: сбор анамнеза, в том числе фармакоанамнеза, неврологический осмотр, оценка данных анализов, ультразвукового исследования, электрокардиографии, видеоэлектроэнцефалографического мониторинга, выполнение теста EpiTrack, назначение ЗНМ (титрация дозы), назначение повторного визита на фоне терапии ЗНМ через 3 мес, заполнение анкеты № 1.

Первый визит (через 3 мес): оценка эффективности, безопасности и переносимости эффективной дозы Зонеграна, определение медианы изменения частоты и тяжести приступов относительно исходного уровня, взвешивание пациента, оценка НЯ, их выраженности и приемлемости, заполнение анкеты № 2.

Второй визит (через 6 мес): оценка эффективности и безопасности применения Зонеграна, определение медианы изменения частоты и тяжести приступов относительно исходного уровня, взвешивание пациента, оценка НЯ, их выраженности и приемлемости, выполнение теста EpiTrack, заполнение анкеты № 3.

Регионы Российской Федерации, принявшие участие в исследовании:
- Москва и Московская область;
- Сибирский федеральный округ;
- Приволжский федеральный округ;
- Северо-Западный федеральный округ;
- Ханты-Мансийский автономный округ;
- Уральский федеральный округ;
- Центральный федеральный округ;
- Южный федеральный округ;
- Ставропольский край.

Согласно критериям включения в исследование вошли 115 пациентов с эпилепсией: 60 мальчиков и 55 девочек, в возрасте от 6 до 17 лет включительно. Средний возраст пациентов составил 9,95 года, средний рост – 132,0 (105–190) см, средняя масса тела – 38,53 (15–122) кг, средний индекс массы тела (ИМТ) – 18,07 (10,7–39,7) кг/м^2.

Характеристика пациентов. Диагнозы пациентов по классификации эпилептических синдромов:

1. Возрастзависимые фокальные эпилептические синдромы детского возраста с роландическими спайками на электроэнцефалограмме (n = 24):
   - фокальная возрастзависимая эпилепсия (n = 15);
   - энцефалопатия развития и эпилептическая со спайк-волновой активацией во сне (n = 9).

Структурные фокальные эпилепсии (этиология указана ниже) (n = 54).
2. Структурный вариант синдрома Леннокса–Гасто (n = 5).
3. Фокальные эпилепсии неуточненной этиологии (n = 21).
4. Генетические эпилепсии (n = 10):
   - эпилепсия, связанная с мутациями в гене *CACNA1A* (n = 1);
   - болезнь Пелицеуса–Мерцбахера (n = 1);
   - трисомия по Х-хромосоме (n = 1);
   - эпилепсия, связанная с мутациями в гене *MYT1L* (n = 1);
   - эпилепсия, связанная с мутациями в гене *CDKL5* (n = 1);
   - синдром Прадера–Вилли (n = 1);
   - делеция 17-й хромосомы (n = 1);
   - дупликация 16-й хромосомы (n = 1);
   - эпилепсия, связанная с мутациями в гене *DCX* (n = 1);
   - синдром Дауна (n = 1);
   - туберозный склероз (n = 1);
   - синдром Ангельмана (n = 1).

Таким образом, подавляющее большинство пациентов (n = 104) наблюдались с диагнозами структурных и вероятно структурных эпилепсий. В эту группу вошли дети с детским церебральным параличом, аномалиями развития головного мозга, гидроцефалией, а также с последствиями нейроинфекций, перенесенных кровоизлияний, нейротравм и опухолей. Остальные 10 пациентов – дети с генетической эпилепсией на фоне генетических и хромосомных аномалий. Поскольку каждый из этих синдромов встречался в единичных случаях, они были объединены в общую группу и далее по отдельности не рассматривались.

Этиология структурных фокальных эпилепсий:
- острое нарушение мозгового кровообращения;
- травма;
- фокальная кортикальная дисплазия;
- опухоль;
- состояние после нейрохирургического удаления опухоли или фокальной кортикальной дисплазии;
- аномалии головного мозга;
- мезиальный височный склероз;
- гидроцефалия;
- последствие перинатального поражения (у детей с детским церебральным параличом).

Характеристика эпилептических приступов. У пациентов отмечались фокальные моторные приступы (99 случаев), фокальные немоторные приступы (34 случая), билатеральные тонико-клонические приступы (62 случая). Перечисленные приступы с фокальным началом были целью лечения ЗНМ. Частота приступов представлена в табл. 1. У одного пациента могло сочетаться несколько типов приступов.

Таблица 1. *Частота приступов у пациентов*
Table 1. *Seizure frequency in patients*

Частота приступов Seizure frequency	**Число пациентов, *n*** Number of patients, *n*
До 10 приступов в год Up to 10 seizures per year	23
До 10 приступов в месяц Up to 10 seizures per month	35
До 10 приступов в неделю Up to 10 seizures per week	4
Ежедневно от 1 до нескольких приступов From 1 to multiple seizures per day	27
Редкие приступы с коротким интервалом Infrequent seizures with short intervals	26

Помимо указанных типов приступов, в клинической картине пациентов отмечались тонические приступы с фокальным началом (16 случаев), эпилептические спазмы с фокальным началом (16 случаев), абсансы (12 случаев).

В зависимости от продолжительности течения эпилепсии пациенты составили 3 группы: 1) <1 года ($n = 20$); 2) 1–5 лет ($n = 46$); 3) >5 лет ($n = 49$). Из них фармакорезистентность диагностирована у 26 (22,8 %) пациентов.

Данные электроэнцефалографии. Обязательным критерием включения в исследование было наличие у пациентов результатов видеоэлектроэнцефалографического мониторинга в состояниях бодрствования и сна. Основная активность соответствовала возрастной норме у 68 детей, замедление биоэлектрической активности отмечалось у 41 ребенка, и у 6 пациентов данные об основной активности не представлены. Эпилептиформная активность выявлена у 110 пациентов (табл. 2). У 4 пациентов интериктальная эпилептиформная активность в ходе исследования не зарегистрирована.

Особенности неврологического и соматического статуса пациентов представлены в табл. 3.

Таблица 2. *Эпилептиформная активность на электроэнцефалограмме*
Table 2. *Epileptiform activity on electroencephalogram*

Эпилептиформная активность* Epileptiform activity*	**Число пациентов, *n*** Number of patients, *n*
Региональная: соответствующая по морфологии роландическим спайкам (доброкачественным эпилептиформным паттернам детства) и спайк-волновая активация во сне Regional: morphologically consistent with rolandic spikes (benign epileptiform discharges of childhood) and spike-wave activation during sleep	102
Индекс доброкачественных эпилептиформных паттернов детства во сне: Index of benign epileptiform discharges of childhood during sleep	47
низкий high	5
средний moderate	14
высокий (>70 %) high (>70 %)	28
Диффузная Diffuse	46
Вторичная билатеральная синхронизация Secondary bilateral synchrony	52
Не выявлена Not detected	4

**У одного пациента могло сочетаться несколько видов нарушений на электроэнцефалограмме.*
**Individual patients could exhibit a combination of multiple types of electroencephalogram abnormalities.*

Для оценки последующей динамики показателей во время первичной консультации в анкету вносили результаты лабораторных исследований: клинического и биохимического (основные параметры) анализов крови, а также общего анализа мочи. У всех 115 пациентов результаты лабораторных исследований соответствовали нормативным значениям. Также планировалось проанализировать изменения pCO_2 (сравнить этот показатель до введения ЗНМ и на фоне его приема), но оказалось, что в большинстве регионов данный показатель в амбулаторной практике не исследуют. Он был исследован лишь у 5 пациентов, поэтому уровень кислотно-основного состояния крови на фоне терапии ЗНМ в дальнейшем оценить не удалось.

Врачи оценивали психическое развитие пациентов по уровню развития их речи, коммуникации и поведения (табл. 4).

Таблица 3. *Соматический и неврологический статусы пациентов и психиатрические диагнозы*
Table 3. *General medical status, neurological status, and psychiatric diagnoses of the patients*

Особенности статуса пациентов Patient status features	Число пациентов, *n* Number of patients, *n*
Детский церебральный паралич Cerebral palsy	32
Паллиативный статус Palliative care status	4
Соматический статус в норме Normal general medical status	75
Тугоухость Hearing loss	1
Часто болеющий ребенок Frequently ill child	7
Болезни почек Kidney diseases	2
Энурез Enuresis	3
Болезни сердца Cardiac diseases	7
Болезни желудочно-кишечного тракта Gastrointestinal diseases	7
Ожирение Obesity	9
Эндокринопатии Endocrinopathies	3
Аллергия, бронхиальная астма Allergy, bronchial asthma	3
Болезни крови (анемия, тромбоцитопения) Blood diseases (anemia, thrombocytopenia)	3
Иммунодефицитное состояние Immunodeficiency state	1
Коморбидные психиатрические расстройства (умственная отсталость, аутизм, обсессивно-компульсивное расстройство, депрессия) Comorbid psychiatric disorders (intellectual disability, autism, obsessive-compulsive disorder, depression)	16

Для оценки влияния ЗНМ на когнитивные функции дети выполняли тест EpiTrack. Из 115 пациентов проведено 52 тестирования. Остальных детей протестировать не удалось из-за ограниченного количества времени на приеме эпилептолога. Из 52 тестируемых при нулевом визите тест смогли выполнить 25 (24 %) пациентов, что составило 40 % общего числа проведенных тестов. Не смогли выполнить тест 37 пациентов.

Таблица 4. *Развитие речи, коммуникации и поведения пациентов*
Table 4. *Speech, social interaction, and behavior development in patients*

Показатель Parameter	Число пациентов, *n* Number of patients, *n*
Речь: Speech:	
предложениями, разборчивая in sentences, intelligible	50
предложениями, неразборчивая in sentences, unintelligible	14
фразами и отдельными словами phrases and single words	18
ребенок не говорит, но понимает и выполняет просьбы non-verbal, but understands and follows commands	11
ребенок не говорит, не понимает обращенную речь no speech, lacks understanding of spoken language	20
Коммуникация: Communication:	
контактен communicative	64
частично контактен partially communicative	30
не контактен non-communicative	22
Поведение: Behavior:	
соответствует возрасту age-appropriate	53
гиперактивен на приеме hyperactive during examination	30
безынициативен, вял на приеме passive and lethargic during examination	24
аутистикоподобное autistic-like	24

В заключение тестирования пациент или его законные представители оценивали качество жизни по 5-балльной шкале (5 – отлично, 1 – очень плохо) (табл. 5).

Таблица 5. *Качество жизни пациентов перед назначением зонисамида*
Таблица 5. *Baseline quality of life in patients prior to zonisamide initiation*

Оценка, баллы Score, points	Число пациентов, *n* Number of patients, *n*
5	3
4	31
3	37
2	32
1	7

Применение ЗНМ. Во время нулевого визита ЗНМ назначался в качестве дополнительной терапии 115 пациентам. Его добавляли в качестве дополнительного к следующим препаратам:

- к леветирацетаму – в 48 случаях (средняя доза 37 мг/кг/сут);
- к вальпроевой кислоте – в 48 случаях (средняя доза 21 мг/кг/сут);
- к ламотриджину – в 17 случаях (средняя доза 4,4 мг/кг/сут);
- к перампанелу – в 11 случаях (средняя доза 6 мг);
- к окскарбазепину – в 15 случаях (средняя доза 23 мг/кг/сут);
- к лакосамиду – в 11 случаях (средняя доза 8,3 мг/кг/сут);
- к этосуксимиду – в 5 случаях (средняя доза 20 мг/кг/сут);
- к руфинамиду – в 4 случаях (средняя доза 37,5 мг/кг/сут);
- к клоназепаму – в 4 случаях (средняя доза 1,25 мг/сут);
- к топирамату – в 7 случаях (средняя доза 4,8 мг/кг/сут) (пояснение ниже);
- к сультиаму – в 2 случаях (средняя доза 1,75 мг/сут) (пояснение ниже);
- к клобазаму – в 5 случаях (средняя доза 16 мг/сут);
- к паглюфералу – в 1 случае;
- к фенитоину – в 1 случае.

В качестве дополнительной терапии по очередности фармакологического анамнеза ЗНМ назначался 1-м дополнительным препаратом (ранняя дополнительная терапия) 63 пациентам, 2-м дополнительным препаратом – 46 пациентам, 3-м дополнительным препаратом с дальнейшей отменой одного из предыдущих – 5-м пациентам, 4-м дополнительным препаратом (т. е. 5-м и более по очереди АЭП) с дальнейшей отменой одного из предыдущих – 4 пациентам. При этом ЗНМ был добавлен к политерапии, включавшей топирамат, с дальнейшей отменой последнего в 7 случаях и к политерапии, включавшей сультиам, с дальнейшей отменой последнего в 2 случаях. Случаев одновременного приема ЗНМ с топираматом и сультиамом не было, кроме времени перехода с одного препарата на другой. В 1 случае ЗНМ был добавлен к комбинированной терапии пациенту с ранее установленным стимулятором блуждающего нерва.

Титрация дозы ЗНМ в зависимости от массы тела и особенностей пациента проводилась следующим образом:

- 12,5 мг 1 раз в 2 нед*;
- 25 мг 1 раз в 2 нед (или 12,5 мг 1 раз в 7 дней);
- 50 мг 1 раз в 2 нед;
- 100 мг 1 раз в 10 дней.

Результаты 1-го визита на фоне терапии ЗНМ (через 3 мес приема препарата). На 1-й визит явились 99 пациентов из 115, 16 – выбыли из исследования по разным причинам.

Средняя доза ЗНМ составила 173 мг/сут, или с учетом средней массы тела пациентов (41 кг) 4,2 мг/кг/сут.

Эффективность препарата оценивали по критерию снижения частоты приступов. Снижение частоты приступов на 50 % зарегистрировано у 22 пациентов, на 75 % – у 25 пациентов, полный контроль приступов достигнут у 31 пациента. Частота приступов не изменилась у 19 пациентов. Учащение приступов отмечено в 2 случаях.

Нежелательные явления не выявлены у 80 пациентов. В остальных 19 (19,1 %) случаях НЯ были приемлемыми для пациентов и их семей и не потребовали отмены препарата. Аллергии не наблюдалось.

Нежелательные явления при приеме ЗНМ, отмеченные при 1-м визите:

- снижение аппетита – у 6 пациентов;
- снижение массы тела – у 6 пациентов, из них 4 пациента оценили НЯ как «хорошее» (это НЯ отмечено у тех же пациентов, у которых наблюдалось снижение аппетита);
- рассеянность – у 4 пациентов;
- раздражительность, плаксивость – у 2 пациентов (НЯ регрессировали);
- более спокойное поведение – у 3 пациентов (НЯ оценено как «хорошее»);
- временный эффект – у 1 пациента;
- приступы без изменений, но улучшение показателей электроэнцефалограммы; сухость кожи при приеме препарата в дозе 250 мг, при снижении дозы до 200 мг НЯ регрессировали – у 1 пациента;
- сонливость, приемлемая – у 3 пациентов;
- ухудшение обучаемости, снижение успеваемости – у 1 пациента;
- возбужденность, нарушение сна – у 1 пациента;
- уменьшение приступов мигрени – у 1 пациента (НЯ оценено как «хорошее»);
- уменьшение тиков – у 1 пациента;
- сочетание двух НЯ: возбуждение, сонливость и снижение аппетита, вялость – у 7 пациентов.

Результаты 2-го визита на фоне терапии ЗНМ (через 6 мес). На 2-й визит явились 94 пациента (5 пациентов выбыло, в том числе 2 пациента в связи с отменой ЗНМ по причине низкого эффекта).

Средний рост пациентов составил 142 см, средняя масса тела – 41 кг, средний ИМТ – 20,3 кг/м^2.

*АО «Фирма ЕВРОСЕРВИС» рекомендует прием препарата Зонегран® согласно медицинской инструкции по применению РУ-ЛП 00739. Капсула препарата Зонегран® не делится.

Эпилептические приступы, купированные ЗНМ: фокальные моторные приступы – 83 случая, фокальные немоторные приступы – 13 случаев, билатеральные тонико-клонические приступы – 32 случая. У одного пациента могло сочетаться несколько типов приступов.

Особенности неврологического и соматического статуса остались без изменений по сравнению с нулевым визитом. У 1 пациента выявлена гипонатриемия, у 1 – оксалаты в моче, у 1 – повышение уровня аспартатаминотрансферазы, остальные анализы – без изменений.

На 2-м визите оценивался уровень развития речи, коммуникации и поведения пациента. Сравнительные данные (в процентах) представлены ниже в разделе «Результаты».

Тест EpiTrack на 2-м визите был проведен 39 пациентам. Из них с увеличением баллов тест выполнили 12 пациентов, без изменений – 27 пациентов. Остальным пациентам тест не проводился по тем же причинам, что и при нулевом визите.

Качество жизни через 6 мес приема ЗНМ как отличное оценили 17 пациентов, как хорошее – 36, как удовлетворительное – 26, как плохое – 11, очень плохое – 1 пациент.

Оценка применения ЗНМ. Средняя доза ЗНМ при 2-м визите составила 191,5 мг/сут, или, с учетом средней массы тела пациентов, 4,6 мг/кг/сут.

Эффективность препарата: снижение частоты приступов на 50 % отмечено у 15 пациентов, на 75 % – у 23, полный контроль приступов – у 45. Частота приступов не изменилась у 11 пациентов. Учащения приступов по сравнению с 1-м визитом не отмечено. Число респондеров составило 83 пациента. Схемы сопутствующей терапии приведены в табл. 6.

Таблица 6. *Сопутствующая терапия*
Table 6. *Concomitant therapy*

Схема терапии Therapeutic regimen	Нулевой визит Baseline visit	Первый визит First visit	Второй визит Second visit
1 АЭП + ЗНМ 1 AED + ZNS	63	64	77
2 АЭП + ЗНМ 2 AED + ZNS	46	31 1 АЭП + гормон 1 AED + hormone	18
3 АЭП + ЗНМ 3 AED + ZNS	5	–	4
4 АЭП + ЗНМ 4 AED + ZNS	4	–	–

Примечание. *АЭП – противоэпилептический препарат; АЭП – зонисамид.*
Note. *AED – antiepileptic drug; ZNS – zonisamide.*

Эффект в отношении приступов: фокальные моторные приступы купировались у 83 пациентов, фокальные немоторные – у 13, билатеральные тонико-клонические – у 32.

Нежелательные явления при приеме ЗНМ, отмеченные при 2-м визите. НЯ не выявлены у 65 пациентов. У 8 пациентов за 6 мес приема отмечались транзиторные НЯ, регрессировавшие за 1 мес: снижение аппетита, сонливость, невнимательность. У 5 пациентов НЯ потребовали снижения дозы ЗНМ. У 5 пациентов препарат был отменен (у 2 – из-за возбуждения и нарушения сна, у 3 – из-за сонливости, снижения успеваемости и аппетита; семьи пациентов посчитали эти НЯ неприемлемыми).

Результаты

В исследование было включено 115 пациентов. Полностью завершили исследование 94 пациента. 21 пациент выбыл из исследования. Через 3 мес из исследования выбыло 16 пациентов из-за несоблюдения протокола исследования. В течение 3 мес ни один пациент не выбыл из-за отмены зонисамида. Продолжили исследование 99 пациентов. Спустя следующие 3 мес (т.е. через 6 мес от начала исследования) выбыло еще 5 пациентов, таким образом, завершили исследование 94 пациента. Из 5 выбывших только у 2 пациентов зонисамид был отменен, остальные пациенты выбыли из-за нарушений протокола исследования. Таким образом, первоначальное число пациентов – 115, выбыл из исследования 21 пациент (из них 19 пациентов выбыло из-за нарушений протокола, 2 пациента прекратили участие из-за отмены зонисамида).

Влияние ЗНМ на рост, массу тела и ИМТ через 3 и 6 мес терапии. За 6 мес масса тела пациентов в среднем увеличилась на 2,5 кг, что соответствует нормальным темпам прибавки массы тела у детей и подростков. Средний рост увеличился со 132 до 142 см, что также является физиологической нормой. Средний ИМТ за 6 мес увеличился на 1,6 кг/м^2. Интересно отметить, что у пациентов с исходным ожирением (9 пациентов на старте) не произошло патологического снижения массы тела, а у пациентов с низкой массой тела не отмечено ее критического снижения (табл. 7).

Таким образом, терапия ЗНМ не оказывает негативного влияния на ростовые показатели (они остаются в пределах возрастной нормы) и не приводит к клинически значимой потере массы тела у большинства пациентов, несмотря на известный эффект снижения аппетита.

Эффективность ЗНМ: влияние на частоту приступов через 3 и 6 мес лечения, в том числе в зависимости от ранее получаемой терапии. Эффект в отношении приступов в нашем исследовании: фокальные моторные приступы купированы у 83 (88,2 %) из 94 пациентов, фокальные

немоторные приступы – у 13 (13,8 %) из 94, билатеральные тонико-клонические приступы – у 32 (34 %) из 94 (табл. 8). У одного пациента могло сочетаться несколько типов приступов.

Таблица 7. *Изменения массо-ростовых показателей пациентов за 6 мес терапии*
Table 7. *Changes in anthropometric parameters of patients over 6 months of therapy*

Визит Vizit	Средний рост, см Mean height, cm	Средняя масса тела, кг Mean body weight, kg	Средний индекс массы тела, кг/м²* Mean body mass index, kg/m²*
Нулевой (на 31.12.2025) Baseline (as of Dec 31, 2025)	132,0	38,53	18,07
Второй (30.06.2026) Second (as of June 30, 2026)	142,0	41,0	20,3

**Норма – 18,5–25,0 кг/м².*
**Normal range is 18.5–25.0 kg/m².*

Таблица 8. *Эффективность зонисамида в сравнении через 3 мес (1-й визит) и 6 мес (2-й визит)*
Table 8. *Comparison of zonisamide efficacy at month 3 (visit 1) and month 6 (visit 2)*

Показатель Parameter	Первый визит First visit	Второй визит Second visit
Средняя суточная доза, мг/сут Mean daily dose, mg/day	173	191,5
Средняя доза на среднюю массу тела, мг/кг/сут Mean daily dose adjusted for mean body weight, mg/kg/day	4,2	4,67
Снижение частоты приступов на 50 % и более ≥50 % seizure reduction	22	15
Снижение частоты приступов на 75 % и более ≥75 % seizure reduction	25	23
Полный контроль приступов Seizure freedom	31	45
Без эффекта No effect	19	11
Учащение приступов Seizure aggravation	2	0
Отмена препарата Treatment discontinuation	2	7

Влияние ЗНМ на соматический и неврологический статус. Особенности неврологического и соматического статуса не изменились по сравнению с нулевым визитом. Зафиксированы 1 случай гипонатриемии (бессимптомной), 1 случай повышения уровня аспартатаминотрансферазы до 42 Ед/л (незначительное транзиторное повышение, возможно, связанное с сопутствующей терапией или индивидуальной реакцией). У всех 115 пациентов на нулевом визите основные показатели крови и мочи были в норме. Уровень pCO_2 не удалось оценить в полном объеме из-за особенностей амбулаторной практики (данные получены только у 5 пациентов). Таким образом, профиль безопасности ЗНМ в отношении лабораторных тестов расценен как благоприятный.

Безопасность и переносимость терапии ЗНМ, частота и характер НЯ. Зафиксированы 7 случаев снижения аппетита и 6 случаев снижения массы тела (часть этих НЯ отмечены как «хорошие» для пациентов с ожирением). Таким образом, снижение аппетита и массы тела носит легкий, транзиторный и дозозависимый характер (купируется при коррекции дозы) и не нарушает соматическое здоровье. Частота отмены ЗНМ из-за НЯ составила <5 % (5 из 94) случаев, что является отличным показателем для любого АЭП. Отмечен дозозависимый и транзиторный характер НЯ: они возникают преимущественно в период титрации дозы (первые 1–3 мес). Сонливость и седация являются классическими дозозависимыми НЯ, которые минимизируются медленной титрацией (25 мг 1 раз в 2 нед) и однократным вечерним приемом. Снижение аппетита также носит дозозависимый характер и часто нивелируется при достижении стабильной дозы.

Таким образом, ЗНМ – препарат с управляемым профилем переносимости. Стратегия «low and slow» (низкая стартовая доза и медленная титрация) позволяет практически полностью избежать клинически значимых НЯ. Транзиторный характер многих НЯ дает возможность большинству пациентов успешно адаптироваться к терапии в течение первых 2–3 мес.

Влияние ЗНМ на когнитивные функции. Различия по показателям развития речи, уровня коммуникации и поведения пациента (в процентах от общего числа пациентов) при нулевом визите (n = 115) и 2-м визите (n = 94) в сравнении представлены в табл. 9. Важно отметить, что при среднем возрасте включенных в наблюдение пациентов 9,95 года у 42 % пациентов длительность заболевания составила >5 лет. При этом каждый 4-й пациент, включенный в наблюдение, был фармакорезистентным.

Психоэмоциональное состояние и поведение. На 1-м визите зафиксировано положительное влияние терапии – «спокойнее поведение», «уменьшение тиков», «уменьшение приступов мигрени». У пациентов с аутизмом

Таблица 9. *Различия по показателям развития речи, коммуникации и поведения пациентов (в процентах от общего числа пациентов) при нулевом визите (n = 115) и втором визите (n = 94), в сравнении*
Table 9. *Comparison of speech, communication, and behavioral dynamics in patients at baseline (n = 115) and second visit (n = 94) (as a percentage of the total number of patients)*

Показатель Parameter	Нулевой визит, % Baseline visit, %	Второй визит, % Second visit, %
Речь: Speech:		
предложениями, разборчивая in sentences, intelligible	43,47	56,38
предложениями, неразборчивая in sentences, unintelligible	12,1	9,57
фразами и отдельными словами phrases and single words	15,65	9,57
ребенок не говорит, но понимает и выполняет просьбы non-verbal, but understands and follows commands	9,56	7,45
ребенок не говорит, не понимает обращенную речь no speech, lacks understanding of spoken language	17,39	14,98
Коммуникация: Communication:		
контактен communicative	55,65	60,0
частично контактен partially communicative	26,0	22,3
не контактен non-communicative	19,1	13,82
Поведение: Behavior:		
соответствует возрасту age-appropriate	46,0	46,8
гиперактивен на приеме hyperactive during examination	26,0	14,89
безынициативен, вял на приеме passive and lethargic during examination	20,86	19,1
аутистикоподобное autistic-like	25,5	17,0

(n = 16) и аутистикоподобным поведением (n = 24) ухудшений не отмечено. НЯ в виде раздражительности и плаксивости, возбужденности, нарушения сна, сонливости регрессировали в течение 1-го месяца приема. Случай «стал хуже учиться/снизилась успеваемость» – единичный, потребовал отмены препарата, к тому же у данного пациента не получено эффекта лечения на приступы.

Динамика поведенческих паттернов (2-й визит): поведение по возрасту было отмечено у 53 пациентов на исходном уровне и в дальнейшем, на 2-м визите – у 44 (снижение числа пациентов из-за выбывших). Отмечено снижение гиперактивности (нулевой визит – 30 пациентов, 2-й визит – 14), безынициативности (нулевой визит – 24 пациента, 2-й визит – 18), аутистикоподобного поведения (нулевой визит – 24 пациента, 2-й визит – 16).

Таким образом, ЗНМ демонстрирует положительное влияние на психоэмоциональную сферу у части детей (снижение гиперактивности, тревожности). Возникающие НЯ (раздражительность, сонливость) являются транзиторными и хорошо управляемыми (коррекция дозы, титрация).

Влияние ЗНМ на когнитивные функции оценивалось с помощью теста EpiTrack (детский) до введения ЗНМ и через 6 мес после начала его приема. Тест EpiTrack проводился не всем пациентам в связи с двигательными нарушениями при детском церебральном параличе и отсутствием контакта при аутизме, а также (у нормотипичных пациентов) в связи с нехваткой времени на приеме врача. На 2-м визите EpiTrack был проведен 39 пациентам, при этом 12 пациентов набрали большее количество баллов, чем при нулевом визите; у 27 пациентов результаты теста не изменились. Данные результаты говорят о стабильности когнитивных функций и отсутствии их ухудшения на фоне терапии. Улучшение результатов теста EpiTrack может быть связано как с прямым действием препарата, так и с улучшением контроля над приступами и субклинической эпилептиформной активностью во сне, что положительно сказывается на внимании, памяти и обучаемости. Таким образом, в рамках данного исследования не было выявлено негативного влияния ЗНМ на когнитивные функции. Более того, у части пациентов, прошедших тестирование, отмечена положительная динамика.

Анализ подгрупп пациентов в соответствии с возрастом, полом, анамнезом терапии АЭП. Различия в оценке качества жизни у пациентов до введения ЗНМ и на фоне его приема представлены в табл. 10.

Таблица 10. *Различия в оценке качества жизни у пациентов до введения и на фоне приема зонисамида*
Table 10. *Differences in quality of life scores in patients before and during zonisamide therapy*

Оценка, баллы Score, points	До введения зонисамида, *n* Before zonisamide therapy, *n*	На фоне приема зонисамида, *n* During zonisamide therapy, *n*
5	3	17
4	31	36
3	37	26
2	32	11
1	7	1

Ранняя дополнительная терапия. Из общей когорты (115 пациентов; средний возраст – 9,95 года; 52 % мальчики) мы выделили 2 стратегически важные подгруппы:

- группа ранней дополнительной терапии – 37 пациентов, которым ЗНМ был назначен в качестве 1-го или 2-го дополнительного препарата при недостаточной эффективности монотерапии (1-й или 2-й препарат в схеме, т.е. дуотерапия или ранняя тритерапия);
- группа поздней дополнительной терапии – пациенты, получавшие ЗНМ в качестве 3-го, 4-го и более препарата, что соответствовало фармакорезистентному течению эпилепсии.

Кроме того, отдельно была проанализирована подгруппа пациентов с длительностью заболевания <1 года ($n = 20$) – это наиболее «чистая» модель для оценки эффективности раннего вмешательства.

Эффективность ЗНМ в зависимости от времени назначения. 1. Ранняя дополнительная терапия ($n = 37$). У пациентов, получавших ЗНМ (Зонегран) в качестве 1-го или 2-го дополнительного препарата, зафиксирована наиболее высокая частота достижения полного контроля приступов. Анализ явки на 2-й визит (через 6 мес) показал, что из 94 пациентов, продолживших терапию, у 83 (88 %) был достигнут терапевтический ответ (снижение частоты приступов на 50 % и более). При этом у 45 пациентов (48 % всей когорты, 54 % от числа респондеров) был достигнут полный контроль приступов. Важно подчеркнуть, что полный контроль достигался преимущественно у пациентов с ранним назначением ЗНМ. Пациенты с длительным анамнезом эпилепсии и политерапией из 3–4 препаратов реже достигали полного контроля, хотя и демонстрировали значимое (>75 %) снижение частоты приступов.

2. Анализ подгруппы пациентов с длительностью заболевания <1 года ($n = 20$). Данная подгруппа представляет особый интерес, так как у этих пациентов еще не сформировалась фармакорезистентность, и эффективность препарата отражает его истинный потенциал.

Подгруппа включала 20 пациентов; средний возраст сопоставим с таковым в основной когорте. Исходная терапия: практически всем пациентам (за исключением 1) ЗНМ был назначен в качестве 1-го или 2-го дополнительного препарата (дуотерапия или переход с монотерапии). Этиология: преимущественно возрастзависимые фокальные эпилепсии и структурные фокальные эпилепсии с дебютом в детском возрасте.

Эффективность: у всех 20 пациентов, продолжавших терапию, к 6-му месяцу (явка 100 % в этой подгруппе) был зафиксирован клинически значимый эффект. Полный контроль приступов был достигнут у 12 (60 %) из 20 пациентов, что значительно выше, чем в среднем по всей когорте (48 %). У остальных 8 пациентов зафиксировано снижение частоты приступов на 75 % и более.

Переносимость: в этой подгруппе НЯ были зарегистрированы лишь у 3 (15 %) пациентов, и все они носили легкий транзиторный характер (легкая сонливость, снижение аппетита, регрессировавшие самостоятельно или при мягкой коррекции дозы). Ни одного случая отмены препарата из-за непереносимости в данной группе не было. Это подтверждает, что при раннем назначении и адекватной титрации Зонегран обладает отличным профилем переносимости.

Данные по снижению дозы вальпроевой кислоты. Отдельный интерес представляет возможность редукции сопутствующей терапии при добавлении ЗНМ, особенно в отношении вальпроевой кислоты, учитывая ее побочные эффекты (увеличение массы тела, когнитивные нарушения, эндокринные расстройства у девочек-подростков, риск тератогенности).

Вальпроевую кислоту в составе исходной терапии получали 48 пациентов. Ее средняя доза до назначения ЗНМ составляла 21 мг/кг/сут. Динамика на фоне добавления ЗНМ: хотя протокол исследования не предполагал обязательной редукции дозы вальпроевой кислоты, анализ данных 1-го и 2-го визитов показал, что у ряда пациентов она была снижена.

Таким образом, полученные данные позволяют предположить, что добавление ЗНМ создает условия для уменьшения числа АЭП и снижения дозы вальпроевой кислоты у части пациентов.

Обсуждение

В нашем исследовании ЗНМ показал высокую эффективность в отношении фокальных моторных, фокальных немоторных и билатеральных тонико-клонических приступов с фокальным началом при структурной и генетической эпилепсии.

В наше наблюдение первоначально было включено 115 пациентов, через 6 мес исследование завершили 94 пациента. Остальные выбыли по разным причинам (несоблюдение приема препарата, неявка на повторное исследование и т.д.). Из завершивших исследование 94 пациентов доля респондеров составила 88,29 % (83 случая).

В рандомизированном клиническом исследовании III фазы (исследование 312, R. Guerrini, 2014) ЗНМ назначался в качестве дополнительной терапии фокальной эпилепсии у детей 6–17 лет ($n = 207$) в целевой дозе 8 мг/кг/сут. Препарат показал высокую эффективность и хорошую переносимость: свобода от приступов была достигнута у 14 % пациентов, снижение частоты приступов на 75 % и более – у 27 %, снижение частоты приступов на 50 % и более – у 50 %. Наиболее частые НЯ: головная боль, снижение аппетита, снижение массы тела у 4,7 % пациентов, сонливость [7].

В открытой продленной фазе (исследование 313) изучались эффективность, безопасность/переносимость ЗНМ у детей 6–18 лет (n = 144 пациента) в качестве дополнительной терапии, а также его влияние на рост и развитие при длительном применении. ЗНМ не оказывал стойкого негативного влияния на рост/развитие и когнитивные функции. Не было выявлено его негативного влияния на показатели электрокардиограммы, лабораторные показатели. Снижение массы тела было более выраженным у пациентов, имевших исходно высокие значения ИМТ, а также не ассоциировалось с влиянием на рост и развитие при длительном применении ЗНМ в дополнительной терапии эпилепсии у детей 6–17 лет [8].

Выводы

В Российской Федерации впервые проведено проспективное наблюдение при назначении ЗНМ с участием 35 врачей из 8 федеральных округов страны. Полученные результаты нашего анализа продемонстрировали эффективность ЗНМ в дополнительной терапии фокальных эпилептических приступов у детей. НЯ были легкими, отмечены у 5 % пациентов. Сочетание высокой эффективности (88,3 % респондеров) и отличной переносимости (<5 % отмен из-за НЯ) делает ЗНМ препаратом выбора для ранней дополнительной терапии у пациентов с длительностью фокальной эпилепсии <1 года. Наше исследование подтверждает, что профиль НЯ ЗНМ является хорошо изученным, предсказуемым и, что важно, управляемым.

Практические выводы для практикующих врачей:

1. Не нужно ждать 2–3 неудачных попыток монотерапии. Если на фоне приема 1-го или 2-го базового препарата (например, окскарбазепина или леветирацетама) не удалось достичь ремиссии в течение 6–8 нед, следует рассмотреть добавление ЗНМ.
2. Наиболее эффективные и безопасные комбинации: леветирацетам + ЗНМ; окскарбазепин + ЗНМ; ламотриджин + ЗНМ; лакосамид + ЗНМ.
3. Добавление ЗНМ позволяет не повышать дозу базового препарата до токсической, а синергично усилить эффект.
4. Раннее назначение ЗНМ дает шанс на полный контроль приступов (50–60 %), а не только на снижение их частоты.
5. Лучший эффект ЗНМ (полный контроль приступов у 54–60 % пациентов) достигается при его назначении в качестве 1-го или 2-го дополнительного препарата.
6. Более позднее назначение снижает шансы на ремиссию (до 15 %).
7. ЗНМ следует рассматривать не как препарат «терапии отчаяния» при фармакорезистентности, а как инструмент для достижения максимального контроля на ранних этапах заболевания.
8. Переносимость при раннем назначении существенно лучше (высокая приверженность лечению, единичные транзиторные НЯ), что дополнительно способствует успеху терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Зонегран (Зонисамид) ЛП-000739. Доступно по: https://grls.minzdrav.gov.ru/.
Instructions for medical use of the drug Zonegran (Zonisamide) LP-000739. Available at: https://grls.minzdrav.gov.ru/. (In Russ.).
2. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. 2-е изд-е. М.: ООО «Издательский дом «БИНОМ», 2019. 896 с.
Karlov V.A. Epilepsy in children and adult women and men. 2nd edn. Moscow: OOO “Izdatelskiy dom “BINOM”, 2019. 896 p. (In Russ.).
3. Клинические рекомендации «Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей» Минздрава России 2022 г. С. 130.
3. Clinical guidelines “Epilepsy and status epilepticus in adults and children” of the Ministry of Health of Russia 2022. P. 130. (In Russ.).
4. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Применение зонисамида (Зонеграна) в лечении эпилепсии у взрослых и детей (обзор зарубежной литературы и описание случая). Русский журнал детской неврологии 2015;10(1):47–63. DOI: 10.17650/2073-8803-2015-1-47-63
Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. Zonisamide (Zonegran) in the treatment of epilepsy in adults and children (a review and clinical case). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2015;10(1):47–63. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2015-1-47-63
5. Тадтаева З.Г., Галустян А.Н., Громова О.А., Сардарян И.С. Антиэпилептические препараты третьего поколения: механизм действия, фармакокинетика, взаимодействие и применение в детском возрасте. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2023;15(2):160–70. DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2023.149
Tadtaeva Z.G., Galustyan A.N., Gromova O.A., Sardaryan I.S. Third-generation antiepileptic drugs: mechanism of action, pharmacokinetics, interactions, and use in childhood. Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions 2023;15(2):160–70. (In Russ.). DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2023.149
6. Abou-Khalil B.W. Update on Antiseizure Medications 2022. Continuum (Minneap Minn) 2022;28(2):500–35.
7. Gidal B.E., Resnick T., Smith M.C., Wheless J.W. Zonisamide: a comprehensive, updated review for the clinician. Neurol Clin Pract 2024;14(1):e200210. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000200210
8. Guerrini R., Rosati A., Bradshaw K., Giorgi L. Adjunctive zonisamide therapy in the long-term treatment of children with partial epilepsy: results of an open-label extension study of a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Epilepsia 2014;55(4):568–78. DOI: 10.1111/epi.12548
9. Liu P., Zhang L., Zeng Q.,et al. Efficacy and safety of zonisamide addition in children with developmental epileptic encephalopathy/epileptic encephalopathy: a real-world study. CNS Neurosci Ther 2026;32(4):e70865. DOI: 10.1002/cns.70865

Благодарность. Авторы выражают благодарность следующим участникам наблюдательной программы за их работу в качестве приглашенных членов экспертного совета: Бархатову М.В. (Красноярск), Бахтину И.С. (Краснодар), Беляеву О.В. (Волгоград), Бережной Г.М. (Ставрополь), Волковой О.К. (Новосибирск), Вольской Т.Е. (Санкт-Петербург), Горчхановой З.К. (Москва), Григоренко Н.С. (Калининград), Гукосьяну Д.И. (Краснодар), Гусякову Ф.И. (Казань), Евдокимовой Е.В. (Волгоград), Калининой Ю.Ю. (Рязань), Ким Н.Л. (Ростов-на-Дону), Коротковой И.В. (Ростов-на-Дону), Кузнецовой О.Н. (Сургут), Маслову М.С. (Тула), Петуховой С.Ю. (Санкт-Петербург), Пономаревой А.В. (Москва), Пономаревой И.В. (Челябинск), Поповой М.В. (Астрахань), Рахманиной О.А. (Тюмень), Решидовой А.А. (Москва), Романенковой А.В. (Сургут), Савельевой Н.Н. (Самара), Скорой Н.В. (Рязань), Снеговой Е.В. (Санкт-Петербург), Артюхиной (Толстых) Д.С. (Рязань), Улякову А.Н. (Москва), Хохряковой Т.М. (Пермь), Чернецкому А.Е. (Барнаул), Шариковой О.В. (Пенза), Щукиной И.Г. (Воронеж).
Acknowledgment. The authors express their gratitude to the following participants of the observational program for their work as invited members of the expert board: M.V. Barkhatov (Krasnoyarsk), I.S. Bakhtin (Krasnodar), O.V. Belyaev (Volgograd), G.M. Berezhnaya (Stavropol), O.K. Volkova (Novosibirsk), T.E. Volskaya (Saint Petersburg), Z.K. Gorchkhanova (Moscow), N.S. Grigorenko (Kaliningrad), D.I. Gukosyan (Krasnodar), F.I. Gusyakov (Kazan), E.V. Evdokimova (Volgograd), Yu.Yu. Kalinina (Ryazan), N.L. Kim (Rostov-on-Don), I.V. Korotkova (Rostov-on-Don), O.N. Kuznetsova (Surgut), M.S. Maslov (Tula), S.Yu. Petukhova (Saint Petersburg), A.V. Ponomareva (Moscow), I.V. Ponomareva (Chelyabinsk), M.V. Popova (Astrakhan), O.A. Rakhmanina (Tyumen), A.A. Reshidova (Moscow), A.V. Romanenkova (Surgut), N.N. Savelyeva (Samara), N.V. Skoraya (Ryazan), E.V. Snegovaya (Saint Petersburg), D.S. Artyukhina (Tolstykh) (Ryazan), A.N. Ulyakov (Moscow), T.M. Khokhryakova (Perm), A.E. Chernetskiy (Barnaul), O.V. Sharikova (Penza), I.G. Shchukina (Voronezh).

ORCID авторов / ORCID of authors
М.Ю. Бобылова / M.Yu. Bobylova: https://orcid.org/0000-0001-6125-0618
Ю.Ю. Калинина / Yu.Yu. Kalinina: http://orcid.org/0000-0002-7280-7212

Конфликт интересов и финансирование. Статья опубликована при финансовой поддержке компании АО «Фирма ЕВРОСЕРВИС».
Conflict of interest and funding. The publication of this article was financially supported by JSC "Firma EUROSERVICE".

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки».
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.

Статья поступила: 13.06.2026. **Принята к публикации:** 14.07.2026. **Опубликована онлайн:** 30.07.2026.
Article submitted: 13.06.2026. **Accepted for publication:** 14.07.2026. **Published online:** 30.07.2026.

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ | RUSSIAN JOURNAL of CHILD NEUROLOGY
ТОМ 21 / VOL. 21 2 2026

DOI: https://doi.org/10.17650/2073-8803-2026-21-2-73-79

CC BY 4.0

Когнитивные нарушения при дислексии у детей

Л.С. Чутко[1, 2], С.Ю. Сурушкина[1], Е.А. Яковенко[1], Л.В. Щеглова[2]

[1]ООО «Доктрина»; Россия, 197341 Санкт-Петербург, Коломяжский пр-т, 33, корп.2;
[2]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контакты: Леонид Семенович Чутко *chutko5@mail.ru*

В статье представлен обзор научных публикаций, посвященных изучению роли генетических, нейробиологических, психологических и внешних факторов в этиологии и патогенезе дислексии. Изложены результаты нейропсихологических и нейрофизиологических исследований, свидетельствующие о нарушении отдельных высших психических функций при дислексии, и результаты нейровизуализационных исследований, выявивших структурные особенности головного мозга, характерные для этого расстройства. Описаны современные представления об основных нейрокогнитивных дефицитах, наблюдающихся при дислексии, таких как нарушение рабочей памяти, снижение скорости обработки информации и недостаточность процессов автоматизации новых навыков. Также рассмотрены принципы лечения дислексии и возможности применения препарата Церетон в комплексной терапии этой патологии.

Ключевые слова: дислексия, трудности в обучении, нарушение когнитивных функций, Церетон

Для цитирования: Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Яковенко Е.А., Щеглова Л.В. Когнитивные нарушения при дислексии у детей. Русский журнал детской неврологии 2026;21(2):73–9.
DOI: https://doi.org/10.17650/2073-8803-2026-21-2-73-79

Cognitive impairments in children with dyslexia

L.S. Chutko[1, 2], S.Yu. Surushkina[1], E.A. Yakovenko[1], L.V. Shcheglova[2]

[1]"Doctrina" LLC; Build. 2, 33 Kolomyazhskiy Prospekt, Saint Petersburg 197341, Russia;
[2]Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia

Contacts: Leonid Semenovich Chutko *chutko5@mail.ru*

This article presents a review of scientific publications dedicated to the role of genetic, neurobiological, psychological, and environmental factors in the etiology and pathogenesis of dyslexia. The paper outlines the results of neuropsychological and neurophysiological studies demonstrating impairment of certain higher mental functions in dyslexia, as well as the results of neuroimaging studies that have identified structural features of the brain characteristic of this disorder. Current understanding of the main neurocognitive deficits observed in dyslexia is described: impaired working memory, decreased information processing speed, and insufficient automation of new skills. The principles of dyslexia treatment and the potential use of Cereton in the combination therapy of this pathology are also discussed.

Keywords: dyslexia, learning disabilities, cognitive impairment, Cereton

For citation: Chutko L.S., Surushkina S.Yu., Yakovenko E.A., Shcheglova L.V. Cognitive impairments in children with dyslexia. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2026;21(2):73–9. (In Russ.).
DOI: https://doi.org/10.17650/2073-8803-2026-21-2-73-79

Нарушения чтения являются важным звеном формирования расстройств адаптации. Стойкая, избирательная неспособность овладеть навыком чтения, несмотря на достаточный для этого уровень интеллектуального (и речевого) развития, при отсутствии нарушений слухового и зрительного анализаторов и наличии оптимальных условий обучения определяется как дислексия развития (developmental dyslexia). В Международной

классификации болезней 10-го пересмотра данная патология представлена кодом F81.0 (специфическое расстройство чтения), принадлежащим к группе «Специфические расстройства развития учебных навыков» (F81).

Согласно критериям Международной классификации болезней 10-го пересмотра, применение данного диагноза возможно при наличии у пациента следующих признаков:

1. Показатель правильности чтения и/или понимания прочитанного на 2 стандартных отклонения ниже уровня, ожидаемого для возраста и общего интеллектуального развития ребенка.
2. Нарушения, описанные в критерии 1, существенным образом препятствуют обучению или деятельности в повседневной жизни, где требуются навыки чтения.
3. Это расстройство не является прямым следствием дефекта зрения, слуха или неврологического расстройства.
4. Школьный опыт соответствует среднему ожидаемому уровню (т. е. не было явной неадекватности в усвоении материала).
5. Наиболее часто применяемый критерий исключения: коэффициент интеллекта (intelligence quotient) по данным индивидуально назначаемого стандартизованного теста ниже 70 баллов.

Дислексия встречается у детей с частотой 5–10 % случаев в популяции [14, 48]. В рамках метаанализа, проведенного L. Yang и соавт. (2022), средняя частота встречаемости данной патологии в разных странах составляет 7,1 % [51]. При этом наблюдается преобладание мальчиков над девочками в соотношении 3–4:1 [28, 48].

На частоту возникновения дислексии влияют особенности алфавита и грамматики языка. Так, у носителей алфавитных вариантов письма, при которых буквы обозначают фонемы, дислексия встречается чаще, чем у носителей логографического письма, связанного с иероглифической письменностью, в основе которого лежат знаки, кодирующие не звуки (фонемы), а целые морфемы или слова (иероглифы) [24, 27]. Следует отметить, что, согласно исследованию D. Chan и соавт. (2007), уровень дислексии среди учащихся 1–4 классов в Гонконге составлял примерно 9,7 %, что является очень высоким показателем распространенности этого расстройства [16].

Дислексия имеет многофакторную основу, включающую нейробиологические, психологические причины и влияние внешних факторов. При этом ведущую роль в генезе дислексии играют генетические механизмы, значимость которых была подтверждена в близнецовых исследованиях, показавших более высокий уровень конкордантности у монозиготных близнецов (70–80 %) по сравнению с дизиготными (20–50 %) [22]. Генетический вклад при дислексии, по-видимому, определяется множеством генов, которые взаимодействуют с различными факторами макроорганизма и внешними условиями, определяя степень нарушений чтения [3].

Значительную роль в развитии дислексии могут играть перинатальные факторы. Так, в работе А.Н. Корнева (2003) отмечено, что влияние вредных факторов во время анте-, пери- и раннего постнатального периодов встречается в анамнезе у детей с дислексией в 85 % случаев [4]. Кроме того, в 27 % случаев дети с дислексией родились недоношенными или из двойни. В работе P. Pastor и соавт. (2008) доказана корреляция между низкой массой тела при рождении и возникновением расстройств обучаемости [36]. M. van Handel и соавт. (2007) обнаружили, что легкая неонатальная энцефалопатия, возникшая после перинатальной асфиксии, увеличивает риск развития нарушений чтения и письма у детей с нормальным коэффициентом интеллекта [46]. В исследовании S. Mascheretti и соавт. (2013) сообщалось, что курение матери во время беременности оказывает воздействие на ген-кандидат дислексии *DYX1C1* и влияет на связанные с дислексией фенотипы чтения, правописания и памяти [32]. У детей с неонатальной гипербилирубинемией в дальнейшем наблюдались трудности в обучении чтению, письму и счету [23].

Исследования, проведенные L. Liu и соавт. (2016), позволяют говорить о том, что в анамнезе матерей детей с дислексией значительно чаще, чем в контрольной группе, встречались инфекционные заболевания, прием антипсихотических препаратов и курение во время беременности (0,53 % против 0,20 %) [29]. Также у таких детей достоверно чаще регистрировалась неонатальная асфиксия. Матери детей с дислексией имели достоверно более низкий образовательный уровень, а семьи детей с дислексией отличались меньшим доходом [29].

Данные магнитно-резонансной томографии свидетельствуют о том, что у детей с дислексией наблюдаются уменьшение объема серого вещества и атипичная кортикальная складчатость в левой затылочно-височной и височно-теменной областях, связанных с чтением [25, 38]. Эти структурные изменения дополняются данными о снижении активности в двусторонних затылочно-височных и левой височно-теменной областях во время фонологической обработки [39]. Аналогичные эффекты были отмечены у детей, у которых дислексия была диагностирована после формального обучения грамоте [49]. Предполагается, что эти структурные аномалии вызваны нарушениями миграции нейронов в речевых сетях и проводящих путях чтения [35].

При нейровизуализации у пациентов с дислексией могут выявляться структурные изменения головного мозга в левой лобной и височно-теменной областях, с преимущественной локализацией в области левого дугообразного пучка (*arcuate fasciculus*) и в лучистом вен-

це (*corona radiata*) [31]. Кроме того, при дислексии наблюдаются изменения функциональной коннективности, которые в основном затрагивают ипсилатеральные связи (60 %), при этом снижение коннективности отмечлось преимущественно в левом полушарии (40 %), особенно в его задних отделах, что согласуется с нейробиологической гипотезой о фонологических и визуально-фонологических дисфункциях при дислексии.

В ходе исследования, проведенного T. Perrachione и соавт. (2016), показано, что при оценке функциональной нейровизуализационной реакции на повторяющиеся стимулы разной модальности у лиц с дислексией наблюдается снижение нейронной адаптации в специфических для стимула областях коры головного мозга [37]. Данные изменения могут отражать нарушения образования связей в нейронных сетях, т. е. снижение уровня нейропластичности.

При сборе анамнестических данных у детей с дислексией в 50–80 % случаев выявляются симптомы расстройств развития речи [15, 21]. Ранее G.M. McArthur и соавт. (2000) обнаружили, что более чем у половины детей с дислексией наблюдаются сопутствующие симптомы, присущие расстройствам развития речи, и почти у половины детей с речевыми нарушениями встречаются трудности в обучении чтению [33].

Наиболее часто наблюдаемой когнитивной проблемой при дислексии является трудность фонологической обработки (т. е. фонологического восприятия, скорости фонологической обработки или фонологической памяти). Традиционно фонологический дефицит признается основной характеристикой дислексии. Согласно данной теории, основным дефицитом при дислексии является дефицит, связанный с когнитивными процессами овладения, представления (репрезентации), сохранения и активации фонем – неделимых звуковых единиц речи, выполняющих смыслоразличительную функцию в контексте определенного языка [2]. Также при дислексии обнаруживаются трудности установления соответствия между графемами и фонемами – процесса, лежащего в основе обучения чтению. На затруднения при выделении фонем из речи при дислексии указывают также A. Thiede и соавт. (2020) [45].

Тем не менее в ряде исследований фонологический дефицит присутствовал лишь у 50 % обследованных, и существовала группа участников с дислексией без таких нарушений [40, 43].

В рамках теории двойного дефицита постулируется, что в основе возникновения дислексии лежат 2 варианта трудностей, связанные с процессами переработки фонологической информации и с процессами быстрого вызова из долгосрочной памяти ранее изученных букв [50].

Несколько проспективных лонгитудинальных исследований показали, что в возрасте 6–7 лет у детей, у которых впоследствии развилась дислексия, наблюдались значительные нарушения декодирования слов по сравнению со сверстниками с типичным развитием [12, 42].

Другая группа дефицитов включает проблемы с обработкой визуальной информации, такие как объем зрительного внимания [30]. Гипотеза снижения объема зрительного внимания предполагает атипичное развитие навыков чтения из-за неоптимальных механизмов разбора орфографических данных, например уменьшенного количества информации, которую можно обработать одновременно с первого взгляда. При этом отмечаются трудности в переключении внимания во время чтения [30]. Ранее было показано, что при дислексии нарушения чтения определяются замедленным переключением внимания, т. е. затруднением его отвлечения от текущего объекта для последующего переноса и вовлечения в обработку других данных [44].

Согласно недавнему международному консенсусу специалистов Delphi, дислексию лучше рассматривать как совокупность трудностей обработки информации, которые в первую очередь влияют на освоение чтения и правописания, несмотря на адекватные образовательные возможности. Эти трудности характеризуются стойкими проблемами в беглости чтения и правописании и существуют в континууме тяжести, а не представляют собой отдельную категорию [13]. При этом высказываются предположения, что низкая скорость обработки информации усугубляет дефицитарность отдельных звеньев, затрудняя их компенсацию за счет более сильных сторон.

Основной причиной медленного темпа и низкого качества чтения при дислексии может являться нарушение процесса автоматизации данного навыка, что приводит к необходимости сознательного произвольного контроля всех задействованных операций. Клиническим подтверждением этого может служить такой характерный симптом, как отсутствие врабатываемости [47]. При этом у детей с дислексией регистрируются такие же ошибки чтения, как и у их здоровых сверстников (так называемые ошибки роста). Однако при дислексии отмечается стойкость ошибок, характерных для ранних этапов обучения чтению, что и свидетельствует о недостаточной фиксации и автоматизации навыка.

В качестве одного из ключевых патогенетических механизмов возникновения дислексии рассматривается дефицит скорости обработки информации и связанное с ним снижение темповых характеристик деятельности [17, 18]. Медленный темп обработки информации снижает беглость чтения, а медленное, произвольно контролируемое и энергозатратное чтение приводит к избыточной когнитивной нагрузке. В этих условиях у рабочей памяти не остается ресурсов для ана-

лиза содержания, что отражается на понимании смысла прочитанного [50]. Кроме того, чрезмерное интеллектуальное напряжение ведет к повышению утомляемости и истощаемости психических процессов [34].

Характерным коморбидным нарушением при дислексии является дефицит рабочей памяти, обусловливающий трудности в сохранении вербальной и слуховой информации и манипулировании ею. Пациенты с дислексией часто демонстрируют ухудшение основных показателей слухоречевого и зрительного мнестического процесса, что затрудняет усвоение графического облика букв, узнавание слов при чтении, а также препятствует запоминанию последовательностей звуков и букв в слове [19, 20]. При увеличении количества букв в слове у пациентов с дислексией возрастает количество ошибок, т. е. отмечается неспособность одновременно запоминать большой объем символов и удерживать эту последовательность в кратковременной памяти [8].

В исследовании A. Dębska и соавт. (2022) выявлено, что самыми распространенными дисфункциями у детей с дислексией были фонологические нарушения (51 %) и дефицит быстрого автоматизированного называния (26 %), при этом у 14 % детей наблюдался двойной дефицит (сочетание фонологического дефицита и снижения скорости называния), а у 14 % – дефицит имплицитного обучения. Другие нарушения встречались редко. Стоит отметить, что у 24 % детей с дислексией вообще не было выявлено значимых когнитивных дефицитов [18].

Результаты проведенного нами ранее исследования свидетельствовали о снижении внимания и повышенной импульсивности у детей с дислексией. Нами было выявлено, что только у 12 % пациентов данной группы не отмечалось сопутствующих психоневрологических расстройств [10]. Наиболее типичными для детей из исследуемой группы были проявления синдрома дефицита внимания и гиперактивности, которые встречались у 77 % обследованных. Кроме того, у детей с дислексией регистрировались признаки диспраксии. Данные результаты позволили нам предположить, что важную роль в клинической картине дислексии играют нарушения управляющих функций [10]. Электроэнцефалографическое исследование показало, что у детей с дислексией отмечается дисфункция фронтоталамической регуляторной системы. Согласно современным представлениям, незрелость этой регуляторной системы, обеспечивающей процессы локальной избирательной модулирующей активации отдельных зон коры, в первую очередь может влиять на формирование трудностей обучения [1].

Учитывая когнитивные нарушения, коморбидные дислексии, в лечении данного расстройства важную роль играют нейрометаболические препараты. Так, представляется возможным применение препарата Церетон (холина альфосцерат), который содержит 41 % метаболически защищенного холина и является нейрометаболическим, нейротрофическим, нейропротективным лекарственным средством, активирующим церебральную ацетилхолинергическую систему.

Холина альфосцерат – это содержащий холин фосфолипид, естественным образом присутствующий в головном мозге, который был идентифицирован как незаменимое питательное вещество [26, 41]. Благодаря высокому содержанию холина (41 % по весу) и способности преодолевать гематоэнцефалический барьер холина альфосцерат является эффективным источником холина [26]. Холин активирует синтез ацетилхолина в пресинаптических структурах (терминалях) холинергических нейронов центральной нервной системы, что способствует улучшению холинергической трансмиссии и оказывает прямое положительное воздействие на когнитивные функции. Кроме того, показано, что холина альфосцерат обладает способностью стимулировать выделение ацетилхолина из пресинаптических терминалей *in vivo*.

Терапевтическая эффективность Церетона определяется также прямым влиянием на другие церебральные нейротрансмиттерные системы – норадренергическую и дофаминергическую, при этом альфа-адреноблокирующее действие препарата, как предполагается, может способствовать улучшению кровотока и нормализации пространственно-временных характеристик спонтанной биоэлектрической активности мозга.

Второй образующийся метаболит холина альфосцерата – глицерофосфат – является предшественником фосфатидилхолина, входящего в состав липидного бислоя нейрональных мембран, и способствует нейропротекции и активации церебральных репаративных процессов [11].

У детей возможно применение Церетона в 2 формах: капсулы по 400 мг (с 11 лет) и раствор для приема внутрь 120 мг/мл (с 6 лет) во флаконах по 30 и 100 мл.

При повторном нейропсихологическом исследовании после курса терапии Церетоном отмечались улучшение памяти и внимания, повышение скорости выполнения когнитивных тестов, что сопровождалось положительной динамикой показателей биоэлектрической активности мозга по данным электроэнцефалографии [5].

Оценка эффективности применения препарата Церетон (в капсулах по 400 мг 2 раза в день в течение 1 мес) у 30 детей в возрасте 7–10 лет с жалобами на быструю утомляемость, слабость, снижение внимания и памяти, трудности в школьном обучении и плохой сон свидетельствовала об уменьшении проявлений

астенического и церебрастенического синдромов, снижении утомляемости и головных болей. При этом у пациентов улучшалось эмоциональное состояние, нормализовался сон [6].

При анализе результатов комплексного 3-месячного лечения с применением препарата Церетон у подростков с трудностями в обучении выявлялась положительная динамика в виде регресса субъективной и объективной клинико-поведенческой симптоматики. Отмечалось улучшение показателей когнитивных функций [7]. Таким образом, препарат Церетон эффективен и безопасен для лечения когнитивных нарушений дизонтогенетического (на фоне расстройств нейроразвития) и приобретенного генеза у детей.

Безусловно, важнейшими элементами помощи детям с дислексией являются логопедическая и нейропсихологическая коррекции. Их основные задачи в работе по исправлению данного расстройства включают укрепление связи между звуками и буквами, автоматизацию умения складывать звуки в слоги, а также развитие навыка понимания написанного текста [9]. В целом вмешательства, направленные на коррекцию дислексии, должны носить мультидисциплинарный характер.

Литература / References

1. Безруких М.М., Мачинская Р.И., Фарбер Д.А. Структурно-функциональная организация развивающегося мозга и формирование познавательной деятельности в онтогенезе ребенка. Физиология человека 2009;35(6):10–24.
Bezrukikh M.M., Machinskaya R.I., Farber D.A. Structural and functional organization of the developing brain and the formation of cognitive activity in the ontogenesis of a child. Fiziologiya cheloveka = Human Physiology 2009;35(6):10–24. (In Russ.).
2. Григоренко Е.Л. Биологическая природа дислексии: краткий обзор литературы и примеры исследований. Психология. Журнал Высшей школы экономики 2010;7(4):20–45.
Grigorenko E.L. The biological nature of dyslexia: a brief literature review and research examples. Psikhologiya. Zhurnal Vysshey shkoly ekonomiki = Psychology. Journal of the Higher School of Economics 2010;7(4):20–44. (In Russ.).
3. Заваденко Н.Н. Дислексия – самая распространенная форма специфических расстройств обучаемости. Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна 2021;2(3):146–58.
DOI: 10.46563/2686-8997-2021-2-3-146-158
Zavadenko N.N. Dyslexia is the most common form of specific learning disability. Nevrologicheskiy zhurnal im. L.O. Badalyana = L.O. Badalyan Neurological Journal 2021;2(3):146–58. (In Russ.).
DOI: 10.46563/2686-8997-2021-2-3-146-158
4. Корнев А.Н. Нарушения чтения и письма у детей. СПб.: Речь, 2003. 330 с.
Kornev A.N. Reading and Writing Disorders in Children. Saint Petersburg: Rech, 2003. 330 p. (In Russ.).
5. Полушина Н.В. Применение препарата Церетон® в лечении заболеваний нервной системы у детей и подростков. Русский медицинский журнал 2009;(11):770.
Polushina N.V. Use of Cereton® in the treatment of nervous system diseases in children and adolescents. Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal 2009;(11):770. (In Russ.).
6. Потупчик Т.В., Веселова О.Ф., Эверт Л.С. и др. Коррекция когнитивных нарушений у детей с использованием ноотропных препаратов. Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева 2015;(3):109–13.
Potupchik T.V., Veselova O.F., Evert L.S. et al. Correction of cognitive impairment in children using nootropic drugs. Obozrenie psikhiatrii i meditsinskoy psikhologii im. V.M. Bekhtereva = Review of Psychiatry and Medical Psychology named after V.M. Bekhterev 2015;(3):109–13. (In Russ).]
7. Рафикова З.Б., Нурматова Д.А., Ташбекова Д.Б. Эффективность амбулаторного комплексного лечения подростков с затруднениями обучения и школьной адаптации с применением препарата Церетон®. Русский медицинский журнал 2015;(16):938.
Rafikova Z.B., Nurmatova D.A., Tashbekova D.B. The effectiveness of outpatient complex treatment of adolescents with learning disabilities and school adaptation using the drug Cereton®. Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal 2015;(16):938. (In Russ.).
8. Румянцева М.В., Хан М.А. Неврологические аспекты дислексии у детей. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры 2018;95(2):114, 115.
Rumyantseva M.V., Khan M.A. Neurological aspects of dyslexia in children. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizkultury = Issues of Balneology, Physiotherapy and Exercise Therapy 2018;95(2):114, 115. (In Russ.).
9. Русецкая М.Н. Нарушение чтения у младших школьников: анализ речевых и зрительных причин. СПб.: КАРО, 2007. 192 с.
Rusetskaya M.N. Reading Impairment in Primary School Children: Analysis of Speech and Visual Causes. Saint Petersburg: KARO, 2007. 192 p. (In Russ.).
10. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Яковенко Е.А. и др. Нарушения управляющих функций у детей с дислексией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2021;121(2):31–8.
DOI: 10.17116/jnevro202112102131
Chutko L.S., Surushkina S.Yu., Yakovenko E.A. et al. Executive function disorders in children with dyslexia. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2021;121(2):31–8. (In Russ.).
DOI: 10.17116/jnevro202112102131
11. Шавловская О.А. Опыт применения препарата Церетон® (холина альфосцерат) в клинической практике. Русский медицинский журнал 2011;(9):557.
Shavlovskaya O.A. Experience of using the drug Cereton® (choline alfoscerate) in clinical practice. Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal 2011;(9):557. (In Russ.).
12. Atkinson S.J., Martin C.R. Early detection of risk of reading difficulties using a working memory assessment battery. BERJ 2022;48(6):1183–97. DOI: 10.1002/berj.3821
13. Carroll J.M., Holden C., Kirby P. et al. Dyslexia Delphi Panel. Toward a consensus on dyslexia: findings from a Delphi study. J Child Psychol Psychiatry 2025;66(7):1065–76. DOI: 10.1111/jcpp.14123
14. Cavalli E., Cole P., Leloup G. et al. Screening for dyslexia in French-speaking university students: an evaluation of the detection accuracy of the Alouette test. J Learn Disabil 2018;51:268–82. DOI: 10.1177/0022219417704637
15. Chalikia A., Ralli A.M., Antoniou F. Developmental language disorder and risk of dyslexia – can they be told apart? Behav Sci 2025;15(9):1234. DOI: 10.3390/bs1509123
16. Chan D.W., Ho C., Tsang S.-M. et al. Prevalence, gender ratio and gender differences in reading-related cognitive abilities among

Chinese children with dyslexia in Hong Kong. Educ Stud 2007;33:249–65. DOI: 10.1080/03055690601068535
17. Compton D.L., Fuchs L.S., Fuchs D. et al. The cognitive and academic profiles of reading and mathematics learning disabilities. J Learn Disabil 2012;45(1):79–95. DOI: 10.1177/0022219410393012
18. Dębska A., Łuniewska M., Zubek J. et al. The cognitive basis of dyslexia in school-aged children: a multiple case study in a transparent orthography. Dev Sci 2022;25(2):e13173. DOI: 10.1111/desc.13173
19. Garcia R.B., Mammarella I.C., Tripodi D. et al. Visuospatial working memory for locations, colours, and binding in typically developing children and in children with dyslexia and non-verbal learning disability. Br J Dev Psychol 2014;32(1):17–33. DOI: 10.1111/bjdp.12019
20. Gathercole S.E., Alloway T.P., Willis C., Adams A.M. Working memory in children with reading disabilities. J Exp Child Psychol 2006;93(3):265–81. DOI: 10.1016/j.jecp.2005.08.003
21. Giannopoulou S., Giannopoulou I., Efstathiou V. et al. The profile of reading and cognitive skills of children with a history of specific developmental language disorder. Psychiatriki 2024;35(2):133–41. DOI: 10.22365/jpsych.2022.089
22. Hensler B.S., Schatschneider C., Taylor J. et al. Behavioral genetic approach to the study of dyslexia. J Dev Behav Pediatr 2010;31(7):525–32. DOI: 10.1097/DBP.0b013e3181ee4b70
23. Hokkanen L., Launes J., Michelsson K. Adult neurobehavioral outcome of hyperbilirubinemia in full term neonates – a 30 year prospective follow-up study. Peer J 2014;2:e294. DOI: 10.7717/peerj.294
24. Hu W., Lee H.L., Zhang Q. et al. Developmental dyslexia in Chinese and English populations: dissociating the effect of dyslexia from language differences. Brain 2010;133:1694–706. DOI: 10.1093/brain/awq106
25. Im K., Raschle N.M., Smith S.A. et al. Atypical sulcal pattern in children with developmental dyslexia and at-risk kindergarteners. Cerebr Cortex 2016;26:1138–48. DOI: 10.1093/cercor/bhu305
26. Kansakar U., Trimarco V., Mone P. et al. Choline supplements: an update. Front Endocrinol (Lausanne) 2023;14:1148166. DOI: 10.3389/fendo.2023.1148166
27. Kuo L., Anderson R.C. Morphological awareness and learning to read: a cross-language perspective. Educat Psychol 2006;41(3):161–80. DOI: 10.1207/s15326985ep4103_3
28. Lin Y., Zhang X., Huang Q. et al. The prevalence of dyslexia in primary school children and their Chinese literacy assessment in Shantou, China. Int J Environ Res Public Health 2020;17(19): 7140. DOI: 10.3390/ijerph17197140
29. Liu L., Wang J., Shao S. et al. Descriptive epidemiology of prenatal and perinatal risk factors in a Chinese population with reading disorder. Sci Rep 2016;6:36697. DOI: 10.1038/srep36697
30. Lukov L., Friedmann N., Shalev L. et al. Dissociations between developmental dyslexias and attention deficits. Front Psychol 2015;5:1501. DOI: 10.3389/fpsyg.2014.01501
31. Martins B., Baba M.Y., Dimateo E.M. et al. Investigating dyslexia through diffusion tensor imaging across ages: a systematic review. Brain Sci 2024;14(4):349. DOI: 10.3390/brainsci14040349
32. Mascheretti S., Bureau A., Battaglia M. et al. An assessment of gene-by-environment interactions in developmental dyslexia-related phenotypes. Genes Brain Behav 2013;12:47–55. DOI: 10.1111/gbb.12000
33. McArthur G.M., Hogben J.H., Edwards V.T. et al. On the "specifics" of specific reading disability and specific language impairment. J Child Psychol Psychiatry 2000;41(7):869–74. DOI: 10.1111/1469-7610.00674
34. Mizuno K., Tanaka M., Fukuda S. et al. Relationship between cognitive functions and prevalence of fatigue in elementary and junior high school students. Brain Dev 2011;33(6):470–9. DOI: 10.1016/j.braindev.2010.08.012
35. Myers C.A., Vandermosten M., Farris E.A. et al. White matter morphometric changes uniquely predict children's reading acquisition. Psychol Sci 2014;25(10):1870–83. DOI: 10.1177/0956797614544511
36. Pastor P.N., Reuben C.A. Diagnosed attention deficit hyperactivity disorder and learning disability: United States, 2004–2006. Vital Health Stat 2008;237:1–14.
37. Perrachione T.K., Del Tufo S.N., Winter R. et al. Dysfunction of rapid neural adaptation in dyslexia. Neuron 2016;92(6):1383–97. DOI: 10.1016/j.neuron.2016.11.020
38. Raschle N.M., Chang M., Gaab N. Structural brain alterations associated with dyslexia predate reading onset. Neuroimage 2011;57:742–49. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.09.055
39. Raschle N.M., Zuk J., Gaab N. Functional characteristics of developmental dyslexia in left-hemispheric posterior brain regions predate reading onset. Proc Natl Acad Sci USA 2012;109:2156–61. DOI: 10.1073/pnas.1107721109
40. Reid A.A., Szczerbinski M., Iskierka-Kasperek E. et al. Cognitive profiles of adult developmental dyslexics: theoretical implications. Dyslexia 2007;13(1):1–24. DOI: 10.1002/dys.321
41. Sagaro G.G., Traini E., Amenta F. Activity of choline alphoscerate on adult-onset cognitive dysfunctions: a systematic review and meta-analysis. J Alzheimers Dis 2023;92(1):59–70. DOI: 10.3233/JAD-221189
42. Snowling M.J., Lervåg A., Nash H.M. et al. Longitudinal relationships between speech perception, phonological skills and reading in children at high-risk of dyslexia. Dev Sci 2019;22(1):e12723. DOI: 10.1111/desc.12723
43. Sprenger-Charolles L., Colé P., Kipffer-Piquard A. et al. Reliability and prevalence of an atypical development of phonological skills in French-speaking dyslexics. Reading Writing 2009;22(7):811–42. DOI: 10.1007/s11145-008-9117-y
44. Stoet G., Markey H., López B. Dyslexia and attentional shifting. Neurosci Lett 2007;427(1):61–5. DOI: 10.1016/j.neulet.2007.09.014
45. Thiede A., Gleren E., Kujala T. et al. Atypical MEG inter-subject correlation during listening to continuous natural speech in dyslexia. Neuroimage 2020:116799. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2020.116799
46. Van Handel M., Swaab H., de Vries L.S. et al. Long-term cognitive and behavioral consequences of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia: a review. Eur J Pediatr 2007;166(7):645–54. DOI: 10.1007/s00431-007-0437-8
47. Waber D. Rethinking learning disabilities: understanding children who struggle in school. New York: The Guilford Press, 2010. 241 p.
48. Wagner R.K., Zirps F.A., Edwards A.A. et al. The prevalence of dyslexia: a new approach to its estimation. J Learn Disabil 2020;53(5):354–65. DOI: 10.1177/0022219420920377
49. Williams V.J., Juranek J., Cirino P. et al. Cortical thickness and local gyrification in children with developmental dyslexia. Cereb Cortex NY 2018;28:963–73. DOI: 10.1093/cercor/bhx001
50. Wolf M., Bowers P. The double-deficit hypothesis for the developmental dyslexia. J Educat Psychol 1999;91(3):415–38. DOI: 10.1037/0022-0663.91.3.415
51. Yang L., Li C., Li X. et al. Prevalence of developmental dyslexia in primary school children: a systematic review and meta-analysis. Brain Sci 2022;12(2):240. DOI: 10.3390/brainsci12020240

ORCID авторов / ORCID of authors
Л.С. Чутко / L.S. Chutko: https://orcid.org/0000-0002-1065-9859
С.Ю. Сурушкина / S.Yu. Surushkina: https://orcid.org/0000-0001-9510-7182
Е.А. Яковенко / E.A. Yakovenko: https://orcid.org/0000-0001-7249-3332
Л.В. Щеглова / L.V. Shcheglova: https://orcid.org/0000-0002-1059-4610

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 12.05.2026. **Принята к публикации:** 12.06.2026. **Опубликована онлайн:** 30.07.2026.
Article submitted: 12.05.2026. **Accepted for publication:** 12.05.2026. **Published online:** 30.07.2026.

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ | RUSSIAN JOURNAL of CHILD NEUROLOGY
ТОМ 21 / VOL. 21 2 2026

DOI: https://doi.org/10.17650/2073-8803-2026-21-2-80-96

CC BY 4.0

Эпилепсия у пациентов с синдромом Дауна (обзор литературы с описанием клинических случаев)

М.Ю. Бобылова[1], С.Г. Бурд[2, 3], Т.Р. Томенко[4–6], О.А. Рахманина[7], З.К. Горчханова[8], М.А. Ямин[9], А.В. Маркин[1]

[1]ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 119571 Москва, ул. Академика Анохина, 9;
[2]ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10;
[3]кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Института нейронаук и нейротехнологий ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 119571 Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 8;
[4]ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3;
[5]ООО «Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье»; Россия, 620144 Екатеринбург, ул. Шейнкмана, 113;
[6]ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»; Россия, 620002 Екатеринбург, ул. Мира, 19;
[7]ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 625023 Тюмень, ул. Одесская, 54;
[8]ООО «Медицинский центр «Гиппократ 21 век»; Россия, 344019 Ростов-на-Дону, ул. 13-я линия, 8;
[9]ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 125412 Москва, ул. Талдомская, 2

Контакты: Мария Юрьевна Бобылова *mariya_bobylova@mail.ru*

Представлен обзор литературы с описанием клинических случаев эпилепсии при синдроме Дауна (СД). Эпилепсия при СД носит двухфазный характер с пиками дебюта в возрасте до 5 и после 40 лет. В детском возрасте самым частым эпилептическим синдромом является синдром инфантильных эпилептических спазмов. К препаратам первой линии относят вигабатрин и глюкокортикостероиды.

Второй пик эпилепсии приходится на возраст старше 40 лет и ассоциирован с развитием болезни Альцгеймера; в данном случае речь идет о миоклонической эпилепсии с поздним началом при СД, семиология приступов которой сходна с таковой юношеской миоклонической эпилепсии.

Приведены клинические случаи сочетания синдрома инфантильных эпилептических спазмов и СД, в которых вигабатрин показал высокую эффективность. Среди коморбидной патологии при СД отмечаются высокая распространенность синдрома обструктивного апноэ сна, повышенная активность карбоангидразы 2-го типа, а также наличие миоклонических приступов, сходных с юношеской миоклонической эпилепсией. Это позволяет рассматривать сультиам как патогенетически обоснованный препарат для лечения эпилепсии у пациентов с СД.

Приведен клинический случай пациента с СД, у которого сультиам показал высокую эффективность и хорошую переносимость, а также оказал положительное влияние на развитие и поведение.

Ключевые слова: эпилепсия, синдром Дауна, сультиам, болезнь Альцгеймера, синдром инфантильных эпилептических спазмов, вигабатрин, миоклоническая эпилепсия с поздним началом при синдроме Дауна, синдром обструктивного апноэ сна

Для цитирования: Бобылова М.Ю., Бурд С.Г., Томенко Т.Р. и др. Эпилепсия у пациентов с синдромом Дауна (обзор литературы с описанием клинических случаев). Русский журнал детской неврологии 2026;21(2):80–96.

DOI: https://doi.org/10.17650/2073-8803-2026-21-2-80-96

Epilepsy in patients with Down syndrome (literature review and clinical cases)

M.Yu. Bobylova[1], S.G. Burd[2, 3], T.R. Tomenko[4–6], O.A. Rakhmanina[7], Z.K. Gorchkhanova[8], M.A. Yamin[9], A.V. Markin[1]

[1]Svt. Luka's Institute of Child and Adult Neurology and Epilepsy; 9 Akademika Anokhina St., Moscow 119571, Russia;
[2]Federal Center of Brain and Neurotechnologies, Federal Biomedical Agency of Russia; Build. 10, 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia;
[3]Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Institute of Neuroscience and Neurotechnology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 8, 1 Ostrovityanova St., Moscow 119571, Russia;
[4]Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Repina St., Yekaterinburg 620028, Russia;
[5]European Medical Center "UGMK-Health"; 113 Sheynkmana St., Yekaterinburg 620144, Russia;
[6]Ural Federal University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin; 19 Mira St., Yekaterinburg 620002, Russia;
[7]Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia; 54 Odesskaya St., Tyumen 625023, Russia;
[8]LLC "Medical Center "Hippocrates 21st Century"; 8 13-ya liniya St., Rostov-on-Don 344019, Russia;
[9]Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Taldomskaya St., Moscow 125412, Russia

Contacts: Mariya Yuryevna Bobylova *mariya_bobylova@mail.ru*

An overview of the literature and clinical cases of epilepsy in Down syndrome (DS) is presented. Epilepsy in DS has a bimodal distribution with two peaks: before 5 years of age and after 40 years. In childhood, the most common epileptic syndrome is infantile epileptic spasms syndrome. First-line treatment includes vigabatrin and corticosteroids.
The second peak of epilepsy occurs after the age of 40 and is associated with the coexistence of epilepsy and Alzheimer's disease, which is known as late-onset myoclonic epilepsy in DS, the seizure semiology of which is similar to that of juvenile myoclonic epilepsy.
Clinical cases of patients with infantile epileptic spasms syndrome and DS successfully treated with vigabatrin are presented. Comorbidities in DS include a high prevalence of obstructive sleep apnea syndrome, increased carbonic anhydrase type 2 activity, and the presence of myoclonic seizures similar to those in juvenile myoclonic epilepsy. These features support the use of sultiame as a pathogenetically justified drug for the treatment of epilepsy in patients with AD.
A clinical case of a patient with DS is presented, in whom sultiame demonstrated high efficacy and good tolerability, as well as a positive impact on development and behavior

Keywords: epilepsy, Down syndrome, sultiame, Alzheimer's disease, infantile epileptic spasms syndrome, vigabatrin, late-onset myoclonic epilepsy in Down syndrome, obstructive sleep apnea syndrome

For citation: Bobylova M.Yu., Burd S.G., Tomenko T.R. et al. Epilepsy in patients with Down syndrome (literature review and clinical cases). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2026;21(2):80–96. (In Russ.).
DOI: https://doi.org/10.17650/2073-8803-2026-21-2-80-96

Введение

Синдром Дауна (СД) – это наследственное заболевание, связанное с увеличением числа хромосом за счет полной/регулярной или частичной трисомии 21-й хромосомы. Оно сопровождается характерным фенотипом, умственной отсталостью и соматической патологией.

В США, по данным Centers for Disease Control and Prevention, в 2018–2022 гг. рождалось порядка 5700 детей с СД в год, что составляет 1 случай на 640 новорожденных [14]. Европейский реестр EUROCAT приводит данные за 2005–2023 гг.: 2,5 случая на 1 тыс. беременностей, из которых 1,0 составили живо- и мертворожденные и 1,5 – прерванные беременности [19]. По данным Всемирной организации здравоохранения, распространенность СД в мире составляет 1 случай на 1000–1100 новорожденных [57]. Данные по России менее доступны; на 2017 г. частота СД составляла 7,54 случая на 10 тыс. родившихся детей с тенденцией к снижению показателя в связи с улучшением пренатальной диагностики [2].

В период с 1960 по 2007 г. ожидаемая продолжительность жизни пациентов с СД значительно увеличилась. Так, в 1960 г. лица с СД в среднем доживали до 10 лет, тогда как в 2007 г. – до 47 лет [42].

Выделяют следующие хромосомные причины развития СД [12, 26]:

1. Регулярная трисомия из-за нерасхождения хромосом при мейозе (встречается у 94–96 % пациентов с СД). В 95 % случаев происходит в яйцеклетке, риск повторного события составляет 1 % до достижения матерью 40 лет, после чего он начинает расти в зависимости от возраста женщины.
2. Транслокация (3–4 % пациентов с СД). Обычно происходит присоединение одной 21 хромосомы к хромосомам 14, 21 или 22. При транслокации 14/21 в 90 % случаев носителем является мать, вероятность повторного события составляет 10–15 %.

У 10 % носителей заболевание передается от отца, вероятность повторного события составляет 2–5 %. При транслокации 21/21 родителем-носителем с одинаковой вероятностью может выступать как мать, так и отец; вероятность рецидива составляет 100 %.

3. Мозаицизм (1–2 % пациентов с СД). Количество пораженных клеток у разных пациентов различается. Клинические проявления могут быть менее выраженными по сравнению с классическим вариантом: отмечается меньшее число медицинских осложнений, реже встречается тяжелая форма умственной отсталости [39].
4. Частичная трисомия. Происходит дупликация ограниченного сегмента 21-й хромосомы. Встречается крайне редко [40].

Для получения представления о сложностях, с которыми сталкиваются родители и опекуны детей с СД, приводим сравнительные данные о вехах в развитии, которые достигаются пациентами с СД и детьми с типичным развитием (табл. 1).

Таблица 1. *Сравнительные сроки формирования навыков у детей с синдромом Дауна и детей с типичным развитием*
Table 1. *Comparative timeframes for skill development in children with Down syndrome and children with typical development*

Дети с типичным развитием Children with typical development		**Дети с синдромом Дауна** Children with Down syndrome	
Важная веха A major milestone	**Возраст, лет** Age, years	**Важная веха** A major milestone	**Возраст, лет** Age, years
Сидит без поддержки Sits without support	0,75	Сидит без опоры не менее 10 мин Sits without support for at least 10 minutes	1,2
Пытается произнести 1–2 слова, кроме «мама» или «папа», например «ба» вместо «собака» Attempts to pronounce 1–2 words other than «mama» or «dada», for example, «ba» instead of «dog»	1,25	Использует 1 или более слов, знаков или изображений Uses one or more words, signs, or images	1,5
Ходит, ни за что и ни за кого не держась Walks independently without holding onto anyone or anything	1,5	Самостоятельно ходит по дому Walks independently around the house	4,5
Выполняет одношаговые инструкции, например отдает игрушку, когда говорят: «Дай мне ее» Follows one-step instructions, for example, giving a toy when told, «Give it to me»	1,5	Может следовать одношаговой инструкции Able to follow one-step instructions	5,6
Пьет из чашки без крышки, иногда проливает Drinks from a cup without a lid, sometimes spilling	1,5	Пьет из открытой чашки Drinks from an open cup	12,3
Произносит как минимум 2 слова подряд, например «еще молока» Says at least 2 words together, for example, «more milk»	2,0	Произносит фразы из 2 слов Speaks in 2-word phrases	7,7
Может самостоятельно или с помощью подняться по лестнице Able to climb stairs independently or with assistance	2,0	Может самостоятельно подниматься по лестнице Able to climb stairs independently	8,5
Умеет бегать Able to run	2,0	Умеет бегать Able to run	8,0
Выполняет двухэтапные инструкции, например: «Положи игрушку и закрой дверцу» Follows two-step instructions, for example, «Put the toy down and close the door»	2,5	Следует инструкциям из 2 шагов Able to follow two-step instructions	14,9
Говорит ~50 слов Says approximately 50 words	2,5	Использует >50 слов, знаков или изображений Uses more than 50 words, signs, or images	15,8

Примечание. *По данным N. Baumer и соавт. (2024), в указанные периоды эти навыки формируются у 75 % детей с синдромом Дауна и детей с типичным развитием [9].*
Note. *According to N. Baumer et al. (2024), during the specified periods, these skills are formed in 75 % of children with Down syndrome and children with typical development [9].*

К наиболее распространенным фенотипическим проявлениям СД относятся гипотония, маленькая брахицефальная голова, эпикантус, плоская переносица, приподнятые вверх глазные щели, пятна Брашфилда (на периферии радужной оболочки), открытый рот, макроглоссия, маленькие уши, избыток кожи на затылке, одна поперечная ладонная складка, короткий V палец с клинодактилией и сандалевидная щель (широкое расстояние между I и II пальцами на ногах), часто в сочетании с глубокой подошвенной бороздой.

Синдром Дауна имеет высокую частоту коморбидной патологии, которую следует учитывать при назначении терапии. Наиболее частые сопутствующие патологии: нейросенсорная тугоухость (75 % случаев); синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) (50–79 %); средний отит (50–70 %); нарушения зрения (60–80 %), включая косоглазие, тяжелые аномалии рефракции (36–80 %) и катаракту (<1–3 %); врожденные пороки сердца и сосудов (50 %): тетрада и триада Фалло, гипоплазия легочной артерии, гипоплазия аорты, открытый артериальный проток, болезнь мойя-мойя; нарушения эндокринной системы: ожирение, гипотиреоз (24–50 %); аутоиммунные заболевания, включая тиреоидит Хашимото (13–39 %), целиакию (1–5 %); аномалии желудочно-кишечного тракта: стеноз или атрезия двенадцатиперстной кишки, атрезия ануса (12 %), болезнь Гиршпрунга (<1 %); болезни крови: анемия (1 %), лейкемия (1 %), транзиторный аномальный миелопоэз (10 %); дефицит железа (6,7 %); аутизм (7–19 %) и др. [12].

Особенности неврологического статуса при СД. Характерна мышечная гипотония, особенно у детей до 1 года. До 3 лет отмечается симптомокомплекс диффузной мышечной гипотонии (синдром «вялого ребенка»). Также характерны отсутствие рефлекса Моро, слабость конвергенции, сходящееся косоглазие, горизонтальный нистагм, легкие координаторные нарушения, задержка формирования моторных и психических навыков. Снижение интеллекта является одним из основных симптомов СД. Степень когнитивных нарушений может быть разной: от легкой (коэффициент интеллекта (intelligence quotient, IQ) 50–70) до умеренной (IQ 35–50), а иногда и тяжелой (IQ 20–35) [12]. Отмечается своеобразие эмоциональной сферы: большинство пациентов эмоционально живые, привязаны к близким, ласковы. Развита способность к подражанию, благодаря чему пациенты с СД могут освоить навыки самообслуживания. Периодически благодушное настроение сменяется аффективными вспышками, негативизмом. Нередки случаи аутистического поведения.

Данные нейровизуализации при СД. Головной мозг пациентов с СД уменьшен в размерах по сравнению с нормой. Выявляется гипоплазия лобно-височных отделов. Последствия врожденных кардиопатий и перинатальной гипоксии–ишемии могут приводить к диффузным корково-подкорковым атрофическим изменениям головного мозга. В единичных публикациях описаны кортикальные дисгенезии [47].

Эпилепсия при синдроме Дауна

Распространенность эпилепсии при СД выше, чем в общей популяции, но не столь высока, как при некоторых других синдромах, и оценивается в диапазоне от 8,1 % [37] до 26 % [24].

Частые типы приступов при СД: фокальные приступы – 47 %, инфантильные эпилептические спазмы – 32 %, тонико-клонические приступы – 21 %.

Характерны следующие эпилептические синдромы: синдром инфантильных эпилептических спазмов (СИЭС) (синоним: синдром Веста), синдром Леннокса–Гасто (СЛГ), структурная фокальная эпилепсия, идиопатическая генерализованная эпилепсия, а также особая сенильная форма эпилепсии, описанная только у пациентов с СД, – миоклоническая эпилепсия с поздним дебютом при СД (late-onset myoclonic epilepsy in Down syndrome, LOMEDS).

Самое крупное популяционное исследование включало 405 пациентов с СД (в возрасте от 6 мес до 45 лет); эпилепсия была диагностирована в 8,1 % случаев [43].

Дебют эпилепсии при СД имеет возрастзависимый характер. Отмечаются 2 пика заболеваемости: в возрасте до 1 года (40 % случаев) и после 30 лет (также 40 % случаев) [4, 43].

Первый пик может быть связан с ранними медицинскими осложнениями, в то время как второй пик совпадает с развитием болезни Альцгеймера (БА) у пациентов с СД [47]. Помимо генетических факторов развитие эпилепсии при СД связано со структурными и молекулярными нарушениями головного мозга, осложнениями врожденных пороков сердца и частыми инфекциями.

В детском возрасте (до 18 лет) эпилепсия при СД встречается в 5–10 % случаев и включает эпилептические спазмы, генерализованные тонико-клонические приступы и миоклонические приступы при идиопатической генерализованной эпилепсии. Также могут наблюдаться фебрильные приступы.

У взрослых больных с СД в возрасте старше 30 лет эпилепсия встречается в 30 % случаев, а старше 40 лет – уже в 50 %. Характерны фокальные приступы, генерализованные судорожные приступы и LOMEDS [28, 33, 34].

Эпилепсия при СД хорошо изучена и является моделью для изучения причин эпилептогенеза. Перечислим некоторые особенности СД, которые обусловливают развитие резистентной эпилепсии:

1. Избыточная экспрессия ферментов, кодируемых 21-й хромосомой. Приводит к усилению соответ-

ствующих путей метаболизма. Например, ген супероксиддисмутазы-1 (21-я хромосома) экспрессирован на 50 % больше, в результате чего снижен уровень супероксида (субстрата фермента), повышен уровень пероксида водорода (метаболита), изменены уровни оксида азота, пероксинитрата и синтетазы оксида азота, нарушены гидроксилирование ароматических кислот и синтез нейротрансмиттеров. Также повышение уровня пероксида водорода приводит к повышению активности глутатионпероксидазы и потребности в селене.

2. Гиперэкспрессия карбоангидразы 2-го типа. У пациентов с СД наблюдается повышение активности карбоангидразы 2-го типа. Данные были подтверждены как на мозге мышиной модели СД (Ts65Dn), так и на мозге детей и взрослых с СД. Карбоангидраза 2-го типа локализуется преимущественно в олигодендроглии и некоторых ГАМКергических нейронах. Ее гиперэкспрессия повышает нейрональную возбудимость и предрасположенность к развитию судорог у детей с СД за счет индуцирования алкалоза. Происходит усиление деполяризующего бикарбонатного компонента для ГАМК-рецепторов; повышается уровень внеклеточного K^+ (увеличивается продолжительность потенциала действия, и происходит генерация эпилептиформной активности – спайков) [38].
3. Феномен «эмбрионального мозга» [31]: сниженное количество тормозных нейронов, аномальная кортикальная ламинация, сохранение морфологии дендритов с низким ветвлением, как у плода, что также способствует возникновению эпилепсии и объясняет сложности ее лечения.
4. Осложнения врожденных пороков сердца в виде нарушений мозгового кровообращения, которые приводят к формированию очагов ишемии или кровоизлияния, что создает основу структурной фокальной эпилепсии [8]. Также болезнь мойя-мойя чаще встречается у детей с СД и сопровождается хронической окклюзией сосудов головного мозга. Развиваются прогрессирующий стеноз надклиноидных участков внутренней сонной артерии, патологическая извитость артериальных коллатералей у основания головного мозга. В результате формируется хроническая ишемия с односторонним или чередующимся неврологическим дефицитом и развитием структурной фокальной эпилепсии.
5. Раннее начало БА. Дополнительная 21-я хромосома вызывает гиперэкспрессию гена белка – предшественника амилоида (*APP*), что приводит к высокому содержанию амилоида-β в мозге; в результате формируется эпилептиформная активность даже в отсутствие нейродегенерации [50].

Особенности эпилепсии у детей с СД в возрасте до 5 лет. СИЭС – самая частая форма эпилепсии у детей с СД (от 6 до 46 % всех случаев эпилепсии при СД). Фебрильные судороги также распространены при СД (хотя встречаются реже, чем у детей с типичным развитием, – в 2,5 % случаев против 7–9 %).

Относительно часто встречаются генерализованные тонико-клонические приступы в первые 20 лет жизни. Приступы сопровождаются более серьезными осложнениями из-за повышенного риска падений и аспирации.

При СД также наблюдаются типичные, атипичные и миоклонические абсансы, однако точная их частота неизвестна. К редким типам приступов (до 1 % случаев) относят и рефлекторные приступы в ответ на сенсорные стимулы (слуховые).

На электроэнцефалограмме (ЭЭГ) у детей с СД отмечается неспецифическое небольшое замедление фоновой активности: изменения в альфа-, дельта- и бета-ритмах [6].

Синдром инфантильных эпилептических спазмов при СД. В течение первых 2 лет жизни возникают инфантильные спазмы (сгибательные, разгибательные или сгибательно-разгибательные), затрагивающие шею, туловище и/или проксимальные отделы конечностей. Пик заболеваемости приходится на 5 мес. Распространенность СИЭС при СД Дауна составляет 0,6–13,0 %. Эпилептические спазмы обычно длятся <5 с и проявляются в виде серий приступов, которые могут продолжаться от <1 мин до более чем 10 мин. Одна серия может включать от 2–5 до нескольких десятков спазмов. Спазмы обычно возникают после каждого сна, а поскольку младенцы спят несколько раз в день, соответственно, серии спазмов могут повторяться от 2 до 5 раз в сутки [55].

При эпилептических спазмах описаны признаки латерализации, которые указывают на структурный очаг в мозге. К признакам латерализации относят асимметричные эпилептические спазмы с «позой фехтовальщика», спазмы с версивным компонентом в виде отведения головы и глаз в сторону [5].

На ЭЭГ при структурном варианте регистрируется так называемая модифицированная гипсаритмия с преобладанием региональных или мультирегиональных паттернов.

Ранее выделяли ряд отличий так называемого идиопатического варианта СИЭС при СД от структурного (табл. 2) [47].

Синдром инфантильных эпилептических спазмов при СД может дебютировать и после 3 лет. При позднем дебюте, кроме приступов по типу эпилептических спазмов, как правило, присутствуют фокальные приступы и генерализованные судорожные приступы [18, 22, 36, 41, 52].

Таблица 2. *Отличия идиопатического варианта синдрома инфантильных эпилептических спазмов при синдроме Дауна от структурного варианта*
Table 2. *Differences between structural and idiopathic infantile epileptic spasms syndrome in Down syndrome*

Критерий Criterion	**Идиопатический вариант синдрома инфантильных эпилептических спазмов при синдроме Дауна** Idiopathic infantile epileptic spasms syndrome in Down syndrome	**Структурный вариант синдрома инфантильных эпилептических спазмов при синдроме Дауна** Structural infantile epileptic spasms syndrome in Down syndrome
Магнитно-резонансная томография, морфология Magnetic resonance imaging, morphology	Нет изменений в мозге No brain abnormalities	Есть изменения в мозге Brain abnormalities present
Электроэнцефалография интериктально Interictal electroencephalography	Симметричная гипсаритмия Symmetrical hypsarrhythmia	Нет интериктальной пароксизмальной активности между спазмами No interictal paroxysmal activity between spasms
Электроэнцефалография иктально Ictal electroencephalography	Единичные спазмы на иктальной электроэнцефалограмме Single spasms on ictal electroencephalogram	Паттерны приступов сочетаются с фокальным началом Seizure patterns associated with focal onset
Бензодиазепиновая проба Benzodiazepine test	Не демонстрирует очага Does not show a focus	После введения диазепама сохраняется очаг эпилептиформной активности Focal epileptiform activity persists after diazepam administration

Синдром инфантильных эпилептических спазмов – фактор риска серьезного когнитивного ухудшения, развития расстройств аутистического спектра и выраженной интеллектуальной недостаточности не только у детей с типичным развитием, но и у пациентов с СД. Так, у детей с СИЭС и СД наблюдалось улучшение навыков вербальной коммуникации после раннего старта лечения приступов. К препаратам первого выбора в терапии СИЭС при СД относятся те же препараты, что и рекомендуемые в общей практике: глюкокортикостероиды (ГКС) и вигабатрин. Комбинация вигабатрина и преднизолона была эффективна у 83 % пациентов, что на 23 % выше, чем при монотерапии [6, 24].

Особенностями течения СИЭС при СД при раннем назначении вигабатрина являются быстрая нормализация показателей ЭЭГ, быстрая стойкая ремиссия. Если при СИЭС долго не удается достичь ремиссии, повышается риск развития аутизма.

Амбулаторный протокол терапии СИЭС при СД. Общая эффективность представляемого амбулаторного протокола – 74 % [51]. Схема лечения основана на ступенчатом (эскалационном) подходе: терапию всегда начинают с монотерапии вигабатрином и только в случае его неэффективности добавляют второй препарат (гормонотерапию).

Таким образом, амбулаторный протокол терапии СИЭС при СД следующий:

1. Стартовая терапия: назначение вигабатрина в начальной дозе 50 мг/кг/сут.
2. Титрация: еженедельное увеличение дозы на 50 мг/кг.
3. Максимальная доза: повышение дозы до 200 мг/кг/сут или до достижения клинического ответа (купирования спазмов).
4. Длительность лечения: при положительном ответе терапия продолжается не менее 6 мес.
5. Переход на комбинированную терапию: если на фоне приема терапевтических доз вигабатрина у ребенка сохраняются клинические спазмы или гипсаритмия, добавляют ГКС [51].

У пациентов с СД наблюдается мышечная гипотония, что затрудняет диагностику эпилептических спазмов, особенно в случае малозаметных приступов [6].

Синдром Леннокса–Гасто при СД. СЛГ – это резистентная эпилепсия с полиморфными приступами (атонические, атипичные абсансы, ночные тонические), сопровождающаяся умственной отсталостью и нарушениями поведения. На ЭЭГ выявляются замедление основной активности, диффузные разряды

медленноволновой активности во время бодрствования и вспышки диффузной быстрой активности 10–20 Гц во сне (рекрутинг-ритм).

Заболеваемость СЛГ в популяции составляет 0,10–0,28 случая на 100 тыс. человек; частота встречаемости данного синдрома у детей с СД неизвестна. Однако отмечено, что при СД отмечаются более позднее начало СЛГ и более высокая частота рефлекторных приступов [55]. Также вероятность трансформации СИЭС в СЛГ у детей с СД ниже, чем в популяции. Так, E. Ferlazzo и соавт. (2009) были изучены данные 13 пациентов с СД и СЛГ. Отмечено отсутствие эволюции СЛГ из СИЭС, а возраст дебюта в среднем составил 9 (5–16) лет; при этом в возрасте старше 8 лет дебют наблюдался у 62 % больных (что позднее, чем в общей популяции). Отмечались следующие типы приступов: тонические, атипичные абсансы (нередко статусного течения), миоклонические, генерализованные судорожные приступы, приступы падений. Приступы были рефрактерны к терапии. Также были характерны рефлекторные приступы, провоцируемые внезапным раздражителем (звук и прикосновение, контакт лица с водой, контакт стекла с губами, смех, подъем по лестнице) [20].

Структурная фокальная эпилепсия при СД. Возраст дебюта вариабелен; заболевание может манифестировать уже на 1 году жизни.

Этиология: осложнения СД (гипоксически-ишемическая энцефалопатия, кардиологические, гематологические осложнения и др.). При нейровизуализации выявляются исходы нейроинфекций, цереброваскулярные осложнения (в том числе ишемические и геморрагические инсульты и их последствия), болезнь мойя-мойя, нейролейкоз.

Помимо классических фокальных приступов, при структурной эпилепсии у пациентов с СД возможны так называемые псевдогенерализованные приступы, возникающие в рамках феномена вторичной билатеральной синхронизации: тонические, миоклонические, атипичные абсансы. На ЭЭГ в этих случаях отмечается региональная/мультирегиональная эпилептиформная активность, как правило, в структуре регионального замедления, в сочетании с диффузными пик-, полипик-волновыми разрядами с региональным началом.

Описаны фокальные рефлекторно-провоцируемые приступы [52, 53].

Согласно R. Guerrini и соавт. (1990), рефлекторные приступы начинаются после некоторого периода течения эпилепсии с непровоцируемыми приступами [23].

Эпилепсия при СД во взрослом возрасте. Развитие эпилептических приступов при СД связано с более быстрым снижением когнитивных и функциональных способностей, а также является фактором риска госпитализации и летального исхода. К 40–50 годам у 90 % пациентов с СД развивается БА, и у половины из них диагностируется эпилепсия. После единичного неспровоцированного эпилептического приступа при сочетании БА и СД приступ повторяется в 70 % случаев в течение следующих 7,5 мес. Поэтому терапию начинают сразу. Эпилепсия у пациентов с СД и БА в настоящее время носит название «LOMEDS» [6]. Данная форма была впервые описана Пьером Жентоном как сенильная миоклоническая эпилепсия [21].

Связь эпилепсии и БА при СД настолько тесная, что первый случай неспровоцированного приступа в возрасте после 40–45 лет служит маркером манифестации БА [44].

Эпилепсия протекает на фоне прогрессирующей деменции, а основное клиническое проявление – эпилептический и неэпилептический миоклонус. Неэпилептический миоклонус проявляется сегментарным миоклонусом, переходящим в массивный билатеральный миоклонус. Сегментарный миоклонус при LOMEDS может не сопровождаться эпилептиформными изменениями [17].

Миоклонические приступы чаще возникают по утрам, вовлекают конечности и туловище, могут быть спонтанными или рефлекторными (вызванными действием). При миоклонических приступах может отмечаться как активный, так и негативный миоклонус. Встречаются редкие генерализованные тонико-клонические приступы.

Для ЭЭГ характерна генерализованная пик-волновая активность, хотя могут регистрироваться и мультифокальные нарушения [35]. Генерализованные разряды на ЭЭГ напоминают картину юношеской миоклонической эпилепсии, что важно учитывать при назначении лечения [6]: отмечаются диффузные разряды комплексов полипик–волна, региональные спайки, полиспайки в центральных регионах [56].

Для лучшего представления особенностей сочетания СД и БА ниже представлена табл. 3, демонстрирующая отличия эпилепсии при разных вариантах БА и при ее сочетании с СД.

Терапия LOMEDS сопряжена со значительными трудностями, особенно в плане контроля миоклонических приступов и риска развития побочных эффектов антиэпилептических препаратов (АЭП). В недавней публикации [7] 329 пациентов с СД и БА или преддементными состояниями, у которых преобладали билатеральные тонико-клонические приступы в сочетании с миоклоническими приступами, получали различные виды терапии: преимущественно леветирацетам (61,5 %) и вальпроаты (19,6 %). В результате 66 % пациентов смогли достигнуть контроля над тонико-клоническими приступами через год те-

Таблица 3. *Эпилепсия при разных видах болезни Альцгеймера [6]*
Table 3. *Epilepsy in various types of Alzheimer's disease [6]*

Показатель Parameter	**Спорадическая болезнь Альцгеймера** Sporadic Alzheimer's disease	**Аутосомно-доминантная болезнь Альцгеймера** Autosomal dominant Alzheimer's disease	**Болезнь Альцгеймера + синдром Дауна** Alzheimer's disease + Down syndrome
Распространенность, % Prevalence, %	1,5–12,7	2,8–47,0	41,1–75,0
Наиболее частый тип приступов Most common seizure type	Фокальные приступы с нарушениями сознания без двигательных симптомов Focal impaired awareness non-motor seizures	82 % – генерализованные моторные приступы, 8 % – фокальные с генерализацией, 8 % – фокальные с нарушением сознания, 2 % – другие фокальные приступы 82 % – generalized motor seizures, 8 % – focal to bilateral tonic-clonic seizures, 8 % – focal impaired awareness seizures, 2 % – other focal seizures	Миоклонические и генерализованные тонико-клонические приступы Myoclonic and generalized tonic-clonic seizures
Наиболее частые эпилептиформные изменения на электроэнцефалограмме Most common epileptiform abnormalities on electroencephalogram	Очаговые височные медленные и острые волны или спайки Focal temporal slow and sharp waves or spikes	Спайк-волновые комплексы, пики, комплексы острая–медленная волна, очаговые или генерализованные Spike-wave complexes, spikes, sharp-and-slow waves, focal or generalized	Генерализованная полиспайк-волновая активность Generalized polyspike-wave activity
Временная связь между началом болезни Альцгеймера и эпилепсией Temporal relationship between Alzheimerəs disease onset and epilepsy	Первый приступ развивается одновременно с деменцией при болезни Альцгеймера First seizure develops simultaneously with Alzheimer's disease dementia	Может начинаться без когнитивных нарушений, но в большинстве случаев первый приступ развивается на фоне развития деменции при болезни Альцгеймера May onset without cognitive impairment, but in most cases, the first seizure develops against the background of progressing Alzheimer's disease dementia	Первый приступ развивается одновременно с деменцией при болезни Альцгеймера First seizure develops simultaneously with Alzheimer's disease dementia
Клиническое прогрессирование Clinical progression	Хороший контроль над приступами после начала приема антиэпилептических препаратов Good seizure control after initiation of antiseizure medications	Хороший контроль над приступами после начала приема антиэпилептических препаратов. На последних стадиях заболевания возможен переход в рефрактерный миоклонус Good seizure control after initiation of antiseizure medications. In the late stages of the disease, progression to refractory myoclonus is possible	Сначала наблюдается положительный ответ, потом часто развивается рефрактерный миоклонус Initial positive response is often followed by the development of refractory myoclonus

рапии, однако миоклонические приступы контролировались только у 30 % пациентов. Леветирацетам был отменен у 22 % пациентов (преимущественно вследствие развития раздражительности), в то время как вальпроаты отменялись в 14 % случаев из-за ухудшения моторных функций.

К другим побочным эффектам, приводящим к ограничению применения АЭП при СД, относят:

- для ламотриджина – усугубление миоклонических приступов (промиоклонический эффект), особенно при поздней миоклонической эпилепсии [6];
- для леветирацетама – поведенческие нарушения (агрессия, раздражительность, враждебность, нервозность, ажитация, изменение настроения). У пациентов с СД, особенно с сопутствующими поведенческими расстройствами, данные эффекты могут быть более выраженными и приводить к снижению дозы или отмене терапии [6];
- для вальпроатов – тремор (даже при приеме низких доз), гипераммониемию и гипераммониемическую энцефалопатию, цитопению (подавление костного мозга), когнитивные и моторные нарушения, а также увеличение массы тела [29, 48];
- для бензодиазепинов – парадоксальное учащение приступов (особенно тонических или миоклонических), седацию, когнитивное ухудшение, парадоксальное возбуждение или агрессию (особенно при интеллектуальной недостаточности) [11].

В недавно опубликованной статье итальянских авторов [16] описано 12 взрослых пациентов с СД и БА, с прогрессирующей миоклонической эпилепсией. Прогрессирующая миоклоническая эпилепсия при СД – отдельный фенотип в рамках континуума «СД–БА», частично напоминающий LOMEDS и характеризующийся триадой симптомов: миоклонусом, атаксией и эпилептическими приступами. Манифестация миоклонуса служит прогностически неблагоприятным маркером («красным флагом»): медиана времени до утраты мобильности и перевода пациента на постельный режим составляет 2,5 года, а средняя продолжительность жизни с момента появления симптома – 4,2 года. В 38 % наблюдений было зарегистрировано ятрогенное ухудшение течения заболевания, спровоцированное назначением фенобарбитала или блокаторов натриевых каналов.

Для установления диагноза необходимо наличие не менее 2 из следующих 3 признаков:

1. Кортикальный миоклонус: чувствительный к действию и стимулам, как правило, мультифокальный или генерализованный, часто возникающий кластерами в ранние утренние часы.
2. Прогрессирующая атаксия: значительное нарушение походки и координации, приводящее к утрате самостоятельного передвижения.
3. Генерализованные тонико-клонические приступы: часто связанные со сном или пробуждением, относительно резистентные к стандартной монотерапии.

Следует учитывать, что полная триада может формироваться последовательно в течение заболевания, а не одновременно.

Дополнительные (поддерживающие) признаки:

- нейрофизиологические: на ЭЭГ – генерализованные или фокальные комплексы острая–медленная волна, фоточувствительность или усиленный С-рефлекс (гигантские соматосенсорные вызванные потенциалы);
- нейровизуализационные и биомаркеры: высокая амилоидная нагрузка в коре большого мозга, подтвержденная с помощью амилоидной позитронно-эмиссионной томографии (например, глобальный Z-критерий >2 или положительная визуальная оценка), или изменения уровня биомаркеров в ликворе (снижения соотношения Aβ42/Aβ40);
- ухудшение состояния или отсутствие клинического эффекта на фоне применения блокаторов натриевых каналов (в частности, карбамазепина, фенитоина) или фенобарбитала должно вызывать подозрение на развитие прогрессирующей миоклонической эпилепсии при СД и требует незамедлительного пересмотра тактики лечения.

Рекомендации по ведению пациентов с эпилепсией и СД приведены в табл. 4.

Нарушения ритма и проводимости сердца (включая удлинение интервала QT) – частые сопутствующие патологии при СД. Всем детям с СД необходимо тщательное обследование методом электрокардиографии для выявления предрасположенности к аритмии [30]. В связи с этим также необходимо помнить, что наибольшая частота удлинения интервала QT встречается при применении блокаторов натриевых каналов: 36,1 % – для карбамазепина, 45,5 % – для фенитоина и 54,7 % – для ламотриджина [46]. Фенобарбитал считается АЭП, который вызывает наиболее значимое удлинение интервала QT. У пациентов с постинсультными приступами фенобарбитал вызывал более выраженное удлинение QTc по сравнению с леветирацетамом (460,0 мс против 421,5 мс) [49]. Следует отметить, что для вигабатрина, эффективного при СИЭС, исследования показывают отсутствие проаритмогенного потенциала у здоровых добровольцев [54].

Синдром обструктивного апноэ сна при синдроме Дауна

У пациентов с СД имеется ряд анатомо-физиологических особенностей, предрасполагающих к развитию СОАС:

- челюстно-лицевые аномалии: гипоплазия костей средней и нижней зон лица, укорочение твердого нёба и микрогнатия (уменьшение объема нижней челюсти), что приводит к сужению просвета верхних дыхательных путей;
- макроглоссия: истинное или относительное увеличение размеров языка, при котором он занимает бóльшую часть ротовой полости, создавая механическое препятствие для воздушного потока;
- лимфопролиферативные факторы: гипертрофия аденоидов и нёбных миндалин, дополнительно уменьшающая просвет носо- и ротоглотки;
- неврологические нарушения: общая мышечная гипотония, распространяющаяся на мышцы-дилататоры глотки, что способствует коллапсу дыхательных путей во время сна [27, 58].

Синдром обструктивного апноэ сна – одно из наиболее частых и клинически значимых состояний, сопровождающихся нарушениями дыхания во сне у детей с СД, требующее активного скрининга и своевременного вмешательства. Тяжелые формы СОАС (индекс апноэ–гипопноэ ≥10 событий в час) встречаются у 31–35 % детей с СД. Выраженность апноэ выше у детей младшего возраста, а также у пациентов с повышенным индексом массы тела. Даже при отсутствии клинических симптомов (например, храпа или наблюдаемых апноэ) СОАС выявляется более чем у полови-

Таблица 4. *Общие и специальные рекомендации по диагностике, лечению и наблюдению за пациентами с эпилепсией при синдроме Дауна (адаптировано из [6])*

Table 4. *General and specific recommendations for the diagnosis, treatment, and follow-up of patients with epilepsy in Down syndrome (adapted from [6])*

Эпилепсия при синдроме Дауна: общие рекомендации **Epilepsy in Down syndrome: general recommendations**	**Рекомендации при миоклонической эпилепсии с поздним дебютом при синдроме Дауна** **Recommendations for late-onset myoclonic epilepsy in Down syndrome**
Провести структурированный сбор анамнеза у опекунов, а также неврологический осмотр пациента. Выявить потенциальные триггеры: нарушения обмена веществ, инфекции, депривацию сна, неэффективность медикаментозного лечения, черепно-мозговую травму и др. Видеоэлектроэнцефалографическое исследование следует проводить как можно скорее после приступа или при наличии значимых изменений в симптоматике приступов. Запросить домашние видеозаписи приступов. Рекомендована длительная противоэпилептическая терапия из-за риска рецидива приступов. Если не диагностирован специфический тип эпилепсии, следует применять антиэпилептические препараты широкого спектра действия. Предпочтительна монотерапия. Контролировать частоту приступов, соблюдение режима лечения, переносимость и возможные взаимодействия. Выполнять определение концентрации препаратов в крови Conduct a structured medical history interview with caregivers and a neurological examination of the patient. Identify potential triggers: metabolic disorders, infections, sleep deprivation, medication non-compliance, traumatic brain injury, etc. Request home video recordings of seizures. Videoelectroencephalographic monitoring should be performed as soon as possible after a seizure or when significant changes in seizure semiology occur. Long-term antiseizure therapy is recommended due to the high risk of seizure recurrence. Broad-spectrum antiseizure medications should be used if a specific epilepsy type is not diagnosed. Monotherapy is preferred. Monitor seizure frequency, treatment adherence, tolerability, and potential drug interactions. Perform therapeutic drug monitoring	Миоклония не всегда имеет эпилептическую этиологию (например, она может быть вызвана метаболическими нарушениями). Применять препараты широкого спектра действия. Предпочтительна монотерапия. Начинать с малых доз и постепенно увеличивать дозу. Предпочтительны низкие дозы. Избегать применения блокаторов натриевых каналов и ГАМКергических антиэпилептических препаратов (они могут усугубить миоклонические приступы). При поведенческих нарушениях не применять препараты, способствующие аггравации данных нарушений. Эпилепсия не является показанием для отмены или противопоказанием к началу лечения болезни Альцгеймера. Оценить наличие сопутствующих нарушений сна (в основном обструктивного апноэ во сне), которые могут усугубить контроль над приступами Myoclonus does not always have an epileptic etiology (e.g., it may be caused by metabolic disorders). Use broad-spectrum medications. Monotherapy is preferred. Start with low doses and titrate up gradually. Low doses are preferred. Avoid sodium channel blockers and GABAergic antiseizure medications (they can aggravate myoclonic seizures). In patients with behavioral disorders, avoid medications that can aggravate these symptoms. Epilepsy is neither an indication for discontinuation nor a contraindication for initiation of Alzheimer's disease treatment. Assess for comorbid sleep disorders (mainly obstructive sleep apnea), which can worsen seizure control

ны детей с СД [15, 45]. Американская академия педиатрии рекомендует при наблюдении всех детей с СД, начиная с первых 6 мес жизни, регулярно обсуждать с родителями (опекунами) наличие признаков нарушения сна (храпа и др.).

В возрасте 3–4 лет всем пациентам с СД рекомендовано обязательное проведение полисомнографии на предмет выявления СОАС.

И далее до 21 года при каждом плановом осмотре пациентов необходимо обсуждать симптомы, связанные с нарушениями дыхания во сне, в том числе храп, беспокойный сон, дневную сонливость, ночные пробуждения, проблемы с поведением и позу во время сна, из-за высокого риска осложнений СОАС [12].

Сультиам – АЭП, самый мощный ингибитор карбоангидразы 2-го типа, который также показал эффективность при терапии СОАС. По результатам двойных слепых плацебоконтролируемых исследований, сультиам снижал тяжесть апноэ сна, индекс апноэ–гипопноэ и индекс десатурации кислорода примерно на 30–50 % в дозах от 200 мг/сут у взрослых пациентов с выраженным СОАС [1, 3]. Для сультиама описан механизм центрального повышения тонуса мышц верхних дыхательных путей [25], который снижен у пациентов с СД. Сультиам имеет хороший профиль переносимости, особенно в отношении когнитивных функций [13], что делает его одним из АЭП выбора для пациентов с СД. Кроме того, сультиам эффективен в терапии юношеской миоклонической эпилепсии и других миоклонических форм эпилепсии [10, 32].

Клинический случай 1

Пациентка А., *14 лет.*

Жалобы *на задержку развития, флексорные эпилептические спазмы.*

Анамнез жизни. *Ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне гестоза, миомы матки. Роды срочные, самопроизвольные (масса тела при рождении 3380 г, длина тела 51 см). С рождения девочка наблюдалась по поводу функционирующих фетальных коммуникаций (открытое овальное окно). Диагностирован СД, кариотип 47, XX,+21. Наследственность по неврологическим заболеваниям не отягощена. Психомоторное развитие с выраженной задержкой: удержание головы с 3 мес, сидение с 14 мес, ходьба с 2,5 лет, речь — отдельные слова после 7 лет.*

Анамнез заболевания. *С 6 мес после пробуждения появились флексорные симметричные эпилептические спазмы, серийные, частотой 2–3 серии по 15–30 спазмов за серию, с постепенным увеличением частоты приступов в течение 2 нед. На фоне дебюта приступов отмечался регресс развития.*

Объективно: *состояние относительно удовлетворительное. Контакт сохранен: девочка фиксирует взгляд, реагирует на звук, эмоциональна. Отмечается асимметрия черепа с уплощением затылка. Мышечный тонус диффузно снижен, больше в проксимальных отделах. Сухожильные рефлексы: в верхних конечностях снижены, коленные — оживлены, ахилловы — снижены.*

Фенотип пациентки: *уплощенное лицо, монголоидный разрез глаз, плоский затылок, короткая шея и конечности, поперечная ладонная складка на обеих руках, макроглоссия, приоткрытый рот, мышечная гипотония, задержка моторного и речевого развития.*

Результаты обследования. *Видеоэлектроэнцефалографический мониторинг (ВЭМ) в возрасте 6 мес: физиологические паттерны сна не дифференцируются; доминирует диффузная медленноволновая активность тета-дельта-диапазона, на фоне которой регистрируется мультирегиональная высокоамплитудная эпилептиформная активность в виде комплексов острая–медленная волна, спайк–волна с акцентом в центрально-теменных отведениях с обеих сторон — гипсаритмия (рис. 1).*

Терапия. *На фоне приема вальпроевой кислоты 30 мг/кг/сут эффекта не отмечено. Через 2 нед добавлен вигабатрин с титрацией дозы до 100 мг/кг/сут, на 3-й неделе достигнута полная ремиссия приступов. Через 1 мес по данным электроэнцефалографии отмечен регресс гипсаритмии; сохраняется диффузная тета-дельта-активность с редкой мультирегиональной эпилептиформной активностью в височно-центрально-теменных отведениях билатерально (рис. 2).*

Доза вигабатрина увеличена до 150 мг/кг/сут, что привело к полному регрессу эпилептиформной активности. Через 1 год вальпроевая кислота отменена

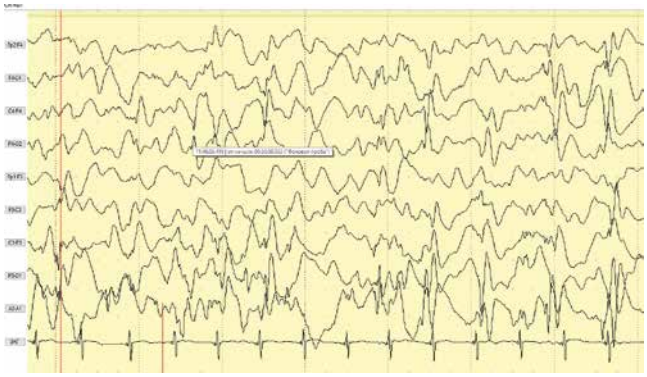

Рис. 1. *Пациентка А., 8 мес. Электроэнцефалография (сон), биполярный монтаж, чувствительность 20 мкВ/мм: регистрируется гипсаритмия (диффузная медленноволновая активность тета-дельта-диапазона в сочетании с высокоамплитудной мультирегиональной эпилептиформной активностью в виде комплексов острая–медленная волна, спайк–волна с доминированием в центрально-теменных областях)*

Fig. 1. *Female patient A., 8 months old. Electroencephalography (sleep), bipolar montage, sensitivity 20 μV/mm: hypsarrhythmia is recorded (diffuse theta-delta slow-wave activity combined with high-amplitude multiregional epileptiform activity presenting as sharp-slow wave and spike-wave complexes with central-parietal dominance)*

без ухудшения клинико-электроэнцефалографических показателей (рис. 3). В 4 года (после 2 лет ремиссии) вигабатрин отменен. В период с 4 до 9 лет — без противоэпилептической терапии, приступы и эпилептиформная активность не регистрировались. Отмечалась положи-

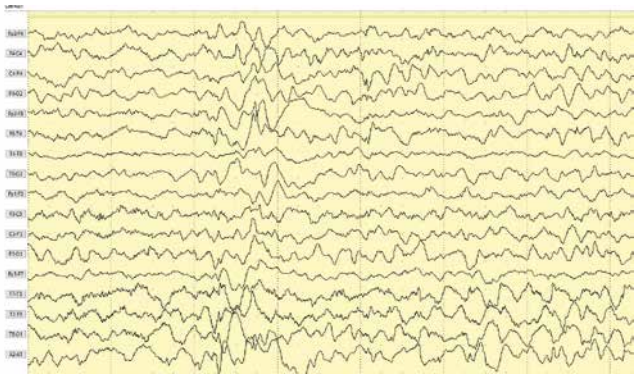

Рис. 2. *Пациентка А., 12 мес. Электроэнцефалография (сон), биполярный монтаж, чувствительность 20 мкВ/мм: доминирует диффузная медленноволновая активность тета-дельта-диапазона, на фоне которой регистрируется региональная эпилептиформная активность в виде редких комплексов спайк–волна, острая–медленная волна в височно-центрально-теменных отведениях, независимо с обеих сторон (положительная динамика)*

Fig. 2. *Female patient A., 12 months old. Electroencephalography (sleep), bipolar montage, sensitivity 20 μV/mm: diffuse theta-delta slow-wave activity dominates, against the background of which regional epileptiform activity is recorded as rare spike-wave and sharp-slow wave complexes in the temporo-central-parietal leads, independently on both sides (positive dynamics)*

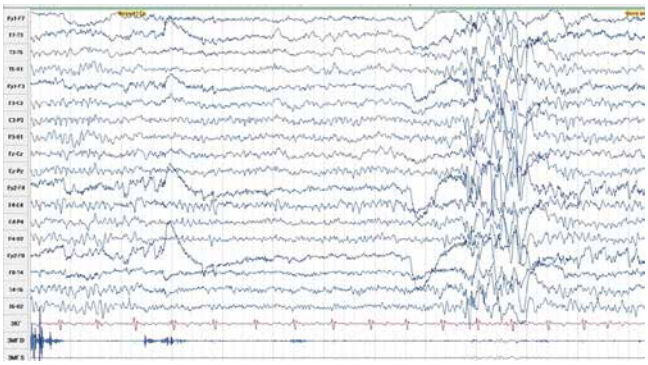

Рис. 3. *Пациентка А., 12 лет. Электроэнцефалография (бодрствование), биполярный монтаж, чувствительность 100 мкВ/см: при закрывании глаз во время проведения фотостимуляции на частоте 15 Гц регистрируется генерализованный фотопароксизмальный ответ*

Fig. 3. *Female patient A., 12 years old. Electroencephalography (wakefulness), bipolar montage, sensitivity 100 μV/cm: upon eye closure during photic stimulation at a frequency of 15 Hz, a generalized photoparoxysmal response is recorded*

тельная динамика развития: расширение пассивного словаря, улучшение контроля тазовых функций, навыков опрятности и коммуникации, формирование самостоятельной ходьбы.

В 12 лет по данным ВЭМ при проведении фотостимуляции на частотах от 10 до 25 Гц зарегистрировано появление фотопароксизмального ответа в виде полиспайк-волновых комплексов, а также феномен «eyes closed sensitivity» в сопровождении эпилептического миоклонуса век (рис. 3, 4).

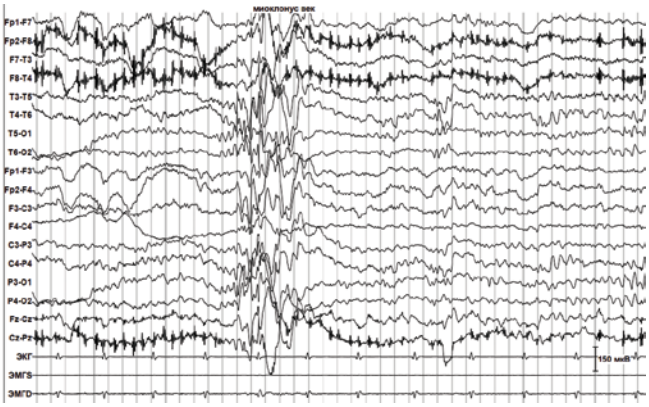

Рис. 4. *Пациентка А., 12 лет. Электроэнцефалография (иктальная), биполярный монтаж, чувствительность 150 мкВ/см: при закрывании глаз регистрируется генерализованный разряд полиспайк–медленная волна продолжительностью до 1 с, клинически сопровождающийся эпилептическим миоклонусом век*

Fig. 4. *Female patient A., 12 years old. Electroencephalography (ictal), bipolar montage, sensitivity 150 μV/cm: upon eye closure, a generalized polyspike-slow wave discharge lasting up to 1 s is recorded, clinically accompanied by epileptic eyelid myoclonus*

При полногеномном секвенировании кроме трисомии по 21-й хромосоме дополнительных клинически значимых вариантов не выявлено.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует сочетание СД с СИЭС и хорошим ответом на противоэпилептическую терапию вигабатрином, а также независимое появление фотосенситивной формы эпилепсии – эпилептического миоклонуса век в пубертатном возрасте.

Клинический случай 2

Пациентка Э., *3 лет 8 мес.*

Диагноз: *СД (трисомия 21-й хромосомы). Синдром инфантильных эпилептических спазмов, медикаментозная ремиссия 2,5 года.*

Анамнез жизни. *Ребенок от 1-й беременности, самопроизвольных родов в срок. При рождении масса тела 2470 г, длина тела 49 см, оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. Диагностирован СД (методом кариотипирования). Моторное развитие: отмечалась мышечная гипотония, девочка переворачивалась в 4 мес, села в 9 мес, к 11 мес встала на четвереньки. Ползать на четвереньках начала с 1 года, встала у опоры в 1 год 2 мес. Получала щадящую реабилитацию с 1 года 4 мес. В 3,5 года может пройти несколько шагов самостоятельно, также ходит за руку. Дома преимущественно передвигается с помощью ползания. Обращенную речь понимает, сформировано звукоподражание, показывает части тела, просьбы выполняет, сформированы социальные жесты («пока», «класс» и др.). Навыки опрятности в процессе формирования (дома днем ходит без памперса, высаживанию на горшок не сопротивляется, терпит до следующего высаживания, но сама не просится). Сон в норме. Аппетит хороший, жевание сформировано. Стул регулярный. Соматический статус в норме. Систематически получает занятия в бассейне, лечебную физкультуру, развивающие занятия с логопедом, дефектологом, психологом.*

Анамнез заболевания. *Приступы по типу инфантильных эпилептических спазмов дебютировали в 6 мес (несколько десятков приступов в серии, в сутки 6–7 серий). Введен вальпроат, стационарно пациентка получила курс дексаметазона, приступы купировались. Однако при проведении ВЭМ через 3 мес зарегистрированы электроэнцефалографические паттерны приступов без клинических проявлений. К терапии добавлен вигабатрин. Через 4 мес – редукция эпилептиформной активности, сохранение регионального замедления. Полная нормализация показателей электроэнцефалограммы в 1,5 года. Принимала вальпроат 40 мг/кг/сут, вигабатрин 100 мг/сут. С 2 лет проведена медленная отмена вальпроата в 2 приема в течение 1 года. В настоящее время получает вигабатрин 1000 мг/сут. Планируется снижение дозы. В 3,5 года масса тела пациентки составляет 9500 г.*

Неврологический статус. *Косоглазия нет, лицо симметрично, язык по средней линии. В двигательной сфере: гипотония мышц, сухожильные рефлексы симметричны. При осмотре контактна, игрушками интересуется. Эмоционально адекватна.*

Результаты обследования. *ВЭМ: основной ритм 6–7 Гц. Эпилептиформной активности не зарегистрировано.*

Магнитно-резонансная томография головного мозга: структурных изменений не выявлено.

Таким образом, у пациентки с СИЭС получен неполный ответ на терапию ГКС, добавление вигабатрина привело к блокированию гипсаритмии на ЭЭГ.

Клинический случай 3

Пациент Т., *3 лет.*

Диагноз: *СД (трисомия 21-й хромосомы). СИЭС.*

Анамнез жизни. *Ребенок от 6-й беременности, протекавшей без патологии (из анамнеза матери: 1-я и 4-я беременности завершились медицинскими абортами, 2, 3 и 5-я – родами). Роды 4-е, физиологические срочные, на 40-й неделе гестации. Масса тела при рождении 3450 г, длина тела 54 см, оценка по шкале Апгар – 7/8 баллов. При рождении был клинически диагностирован СД с последующим генетическим подтверждением (кариотип 47, XY,+21).*

Наследственность. *Сибс пробанда – старший брат, 12 лет, страдает эпилептическими приступами с 7-летнего возраста (возрастзависимая фокальная эпилепсия с центротемпоральными спайками).*

Психомоторное развитие. *Голову начал удерживать с 2 мес, переворачиваться – с 5–6 мес. В 2,5 года встал на четвереньки и начал сидеть с поддержкой. В 2 года 9 мес начал ползать по-пластунски, с 2 лет 11 мес – передвигаться вдоль опоры.*

Анамнез заболевания. *С 6 мес отмечен дебют эпилептических спазмов в виде едва заметных одиночных приступов и серий из 2–3 спазмов в виде приподнимания плеч (по типу «subtle»). Мать не обратила на это внимания, ребенок в основном находился в горизонтальном положении, лежал в детской кроватке. В течение нескольких месяцев частота нарастала до 20 спазмов в серию, до 1–2 серий в день. Ребенок перестал улыбаться, реагировать на обращение, стал плохо удерживать голову.*

Только в возрасте 1 года 8 мес, когда спазмы стали клинически более выраженными, с раскидыванием рук в стороны и наклоном головы вперед – «кивками» (до 50 и более спазмов в серии, до 3 серий в день), впервые была проведена электроэнцефалография, по результатам которой зарегистрирована гипсаритмия. Магнитно-резонансная томография головного мозга структурной патологии не выявила. Установлен диагноз СИЭС. Назначен препарат вальпроевой кислоты в дозе 40 мг/кг (по месту жительства). Серии спазмов стали короче

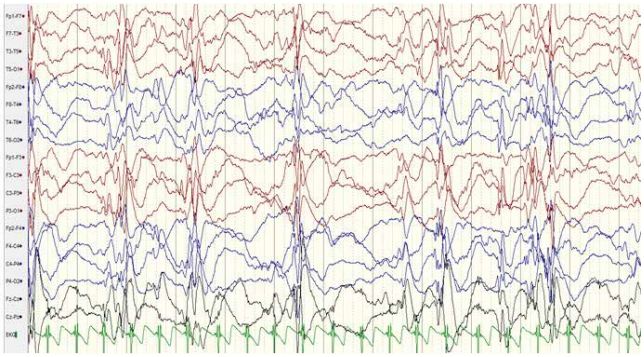

Рис. 5. *Пациент Т., 2 лет 3 мес. Электроэнцефалография (сон), биполярный монтаж, чувствительность 20 мкВ/мм: отмечается мультирегиональная и диффузная эпилептиформная активность с периодами подавления активности – модифицированная гипсаритмия*

Fig. 5. *Male patient T., 2 years 3 months old. Electroencephalography (sleep), bipolar montage, sensitivity 20 μV/mm: multiregional and diffuse epileptiform activity with periods of suppression is noted – modified hypsarrhythmia*

(до 10–15 спазмов в серии), но полностью приступы не купировались.

В возрасте 2 лет 3 мес впервые консультирован в Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева. При ВЭМ обнаружен паттерн модифицированной гипсаритмии (рис. 5). К терапии добавлен второй препарат – вигабатрин в дозе 170 мг/кг. Эпилептические спазмы купировались, отмечено подавление гипсаритмии, но показатели ЭЭГ полностью не нормализовались. Мальчик стал постепенно приобретать моторные навыки и к 3 годам начал стоять у опоры, появился эмоциональный контакт.

По данным ВЭМ, в возрасте 3 лет корковая ритмика дезорганизована, доминирующий затылочный ритм замедлен. В бодрствовании отмечается бифронтальная эпилептиформная активность с крайне низкой представленностью, во сне физиологические паттерны сна дифференцируются, но слабовыражены. Мультирегиональная эпилептиформная активность в виде комплексов спайк–волна, острая–медленная волна, амплитудой до 150–180 мкВ. Индекс эпилептиформной активности субъективно 20–30 % (рис. 6, 7).

В настоящее время получает терапию: вигабатрин по 1000 мг 2 раза в день (180 мг/кг) + препарат вальпроевой кислоты по 200 мг 2 раза в день (36 мг/кг).

Неврологический статус. *На осмотр реагирует положительными эмоциями. Зрительный контакт кратковременный. Интересуется игрушками, в руках удерживает. Речи нет. Лицо гипомимичное, монголоидный разрез глаз. Сходящееся косоглазие. Рот приоткрыт, отмечается высовывание языка. Ползает на четвереньках, встает с поддержкой, передвигается вдоль опоры. Сидит с круглой спиной. Выраженная диффузная гипо-*

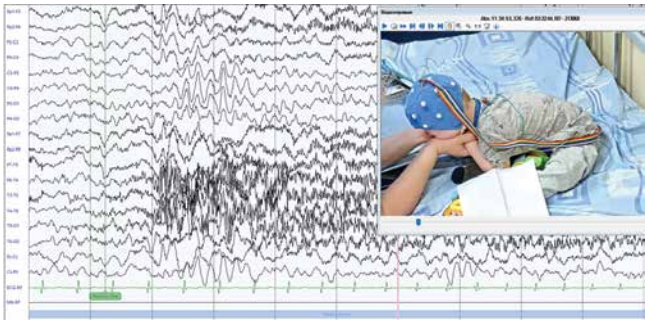

Рис. 6. *Пациент Т., 3 лет. Электроэнцефалография (бодрствование), биполярный монтаж, чувствительность 7 мкВ/мм: доминирующий затылочный ритм замедлен по сравнению с возрастной нормой; бифронтальная эпилептиформная активность*

Fig. 6. *Male patient T., 3 years old. Electroencephalography (wakefulness), bipolar montage, sensitivity 7 μV/mm: the dominant occipital rhythm is slowed compared to the age norm; bifrontal epileptiform activity*

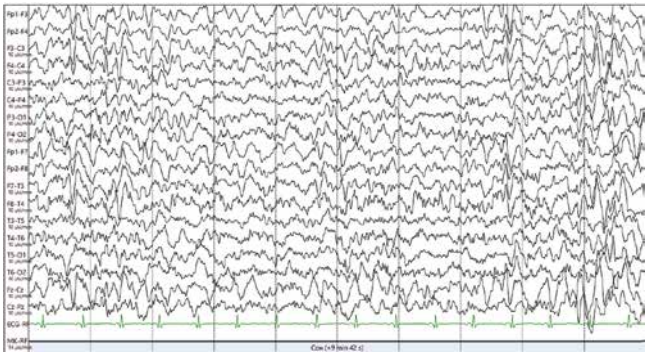

Рис. 7. *Пациент Т., 3 лет. Электроэнцефалография (сон), биполярный монтаж, чувствительность 10 мкВ/мм: отмечается мультирегиональная эпилептиформная активность (в лобно-вертексных областях независимыми и билатеральными разрядами, в центрально-теменно-височных областях, с переменной латерализацией акцента)*

Fig. 7. *Male patient T., 3 years old. Electroencephalography (sleep), bipolar montage, sensitivity 10 μV/mm: multiregional epileptiform activity is noted (presenting as independent and bilateral discharges in the fronto-vertex regions, and in the centro-parieto-temporal regions, with shifting lateralization of emphasis)*

тония мышц. Сухожильные рефлексы снижены, D = S. Плосковальгусные стопы.

Представленный клинический случай демонстрирует сложности в диагностике стертых эпилептических спазмов, особенно у детей с задержкой психомоторного развития. При этом регресс или плато в развитии может быть неочевидным и не фиксироваться родителями пациента. Зачастую лишь при детальном сборе анамнеза удается установить, что дебют эпилептических спазмов произошел задолго до обращения к врачу, – это влечет за собой отсрочку старта терапии и потерю критически важного времени. Также необходимо подчеркнуть, что препаратом первой линии выбора при СИЭС служат вигабатрин и/или ГКС, а не вальпроевая кислота.

Клинический случай 4

Пациент И., *14 лет.*

Диагноз: *СД (трисомия 21-й хромосомы). Фокальная эпилепсия неуточненной этиологии. Интеллектуальная недостаточность.*

Анамнез жизни. *Ребенок от повторной беременности, 1-х родов путем экстренного кесарева сечения (раннее отхождение вод) на 31-й неделе. Масса тела при рождении 2035 г, длина тела 46 см, оценка по шкале Апгар – 6/7 баллов. Не закричал, после рождения переведен в отделение интенсивной терапии, искусственную вентиляцию легких не получал, кормление проводилось через зонд, отмечено снижение массы тела до 1700 грамм (родился отечным). СД диагностирован после рождения, подтвержден кариотипированием. Выписан в 1 мес 19 сут с массой тела 2700 г. Развивался с задержкой: голову держал в 6 мес, начал переворачиваться в 8 мес, к 1 году ползал на четвереньках и начал вставать у опоры, ходить начал в 1 год 7 мес. Речевое развитие с задержкой, в 3 года обращенную речь понимал ситуативно. Части тела, животных не показывал, звукоподражаний не было. Выраженное слюнотечение отмечалось до 2 лет 3 мес. С 3 лет посещает детский сад, растет общительным, к занятиям привлекался непродолжительно, отмечалась гиперактивность. Навыки опрятности сформировались в 4 года. Наблюдается эндокринологом (гипотиреоз), принимает L-тироксин. Сурдологическое обследование: слух в норме. Электрокардиография: нарушений сердечного ритма не выявлено.*

Анамнез заболевания. *Первый эпилептический приступ развился в 5 лет (во время ночного сна, вскоре после засыпания), отмечались подергивание правой руки, правой половины лица, обильное слюнотечение, рвота; продолжительность приступа составила 2 мин. На рутинной ЭЭГ (30 мин) эпилептиформной активности не выявлено. Через 1 мес повторилось 2 таких же приступа за ночь: первый продолжался 1–2 мин, затем ребенок уснул, и через 40 мин развился повторный приступ длительностью >15 мин, который был купирован диазепамом после приезда скорой медицинской помощи. После этого ребенку был проведен ВЭМ ночного сна. Выявлена региональная эпилептиформная активность в центрально-вертексных отделах правого и левого полушарий, на отдельных эпохах с нарастанием индекса до 60 %, изредка – короткие генерализованные разряды с акцентом в лобно-вертексных отделах (рис. 8). По морфологии эпилептиформная активность соответствовала доброкачественным эпилептиформным паттернам детства («роландические спайки»). Рекомендован сультиам в суточной дозе 10 мг в 2 приема (100 мг утром и 100 мг вечером). Приступы не повторялись. Ребенок наблюдал-*

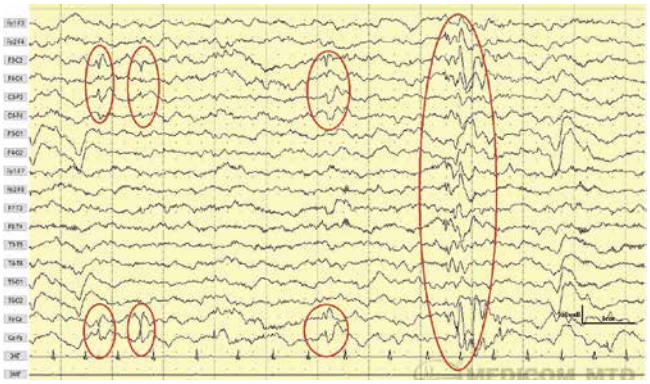

Рис. 8. *Пациент И., 5 лет. Электроэнцефалография (сон), биполярный монтаж, чувствительность 150 мкВ/см: региональные разряды комплексов спайк–волна в центрально-вертексной области, по морфологии активность соответствует «роландическим спайкам» (указаны меньшими эллипсами). Генерализованный короткий разряд комплексов спайк-, полиспайк–волна с акцентом в лобно-центрально-вертексной области (указан большим эллипсом)*

Fig. 8. *Male patient I., 5 years old. Electroencephalography (sleep), bipolar montage, sensitivity 150 μV/cm: regional spike-wave discharges in the centro-vertex region, morphologically consistent with «rolandic spikes» (indicated by smaller ellipses). A short generalized discharge of spike-wave and polyspike-wave complexes with an emphasis on the fronto-centro-vertex region (indicated by a larger ellipse)*

ся эпилептологом. Отмечалась следующая динамика ЭЭГ сна через 6 мес приема сультиама в дозе 10 мг/кг/сут: во сне – преходящее региональное замедление в правой лобно-центральной области. Эпилептиформной активности не выявлено.

После введения сультиама родители отметили улучшение развития ребенка: мальчик стал более усидчивым на занятиях, уменьшилась эмоциональная лабильность. В 8 лет в состоянии бодрствования развился приступ с потерей сознания, клоническим подергиванием правой руки до 1 мин; купировался самостоятельно. Приступ был спровоцирован пропуском приема лекарства, так как родители решили самостоятельно отменить противосудорожный препарат. Проведен ночной ВЭМ: основной ритм 8–9 Гц, во сне регистрируется эпилептиформная активность в виде единичных спайков, острых волн в левой лобной, правой лобной области, бифронто-темпорально. Доза сультиама повышена в соответствии с массой тела 30 кг (100 мг утром и 200 мг вечером). Больше приступов не отмечалось. В настоящее время продолжительность ремиссии составляет полных 5 лет. В ходе ВЭМ эпилептиформная активность не регистрируется. Магнитно-резонансная томография головного мозга: структурных изменений не выявлено.

Неврологический статус. *Очаговых симптомов не выявлено. Мышечный тонус с тенденцией к гипотонии. Сухожильные рефлексы низкие. Плосковальгусные стопы. Нарушение осанки, гиперлордоз. В позе Ромберга не исследован. Речь отдельными словами. На вопросы отвечает односложно, избирательно. При смене заданий может демонстрировать отказ. Быстро истощается, нуждается в контроле при выполнении заданий.*

Данный случай демонстрирует высокий эффект сультиама при эпилепсии на фоне СД. Показательна картина ЭЭГ, характерная для генетической эпилепсии, – сочетание региональной и генерализованной эпилептиформной активности. Примечательно, что региональная эпилептиформная активность носит характер доброкачественных эпилептиформных паттернов детства.

Заключение

Помимо описания СД, нами представлен детальный обзор наиболее частых форм эпилепсии с типичным возрастом дебюта, особенностями эпилептогенеза и течения приступов при этом синдроме. Наиболее частым типом приступов в раннем детском возрасте при СД считаются эпилептические спазмы. К препаратам первой линии при СИЭС на фоне СД относят вигабатрин и ГКС, а сочетанное применение указанных методов демонстрирует более высокую эффективность по сравнению с монотерапией. Также показано, что терапия эпилепсии у пациентов с СД имеет определенные сложности из-за плохой переносимости АЭП. К коморбидным заболеваниям и состояниям при СД, которые могут оказывать негативное влияние на подбор терапии эпилепсии, относят СОАС и повышенную активность карбоангидразы 2-го типа.

В доступной литературе нами не было обнаружено данных исследований по применению сультиама у пациентов с эпилепсией и СД. Поэтому приведенный клинический случай применения сультиама у пациента с СД и фокальной эпилепсией может быть крайне полезен для практикующих врачей. Сультиам в данном случае продемонстрировал эффективность и хорошую переносимость при длительном (>5 лет) применении и оказал положительное влияние на развитие и поведение пациента. Таким образом, высокая распространенность СОАС, гиперэкспрессия карбоангидразы 2-го типа, а также наличие миоклонических приступов, сходных с юношеской миоклонической эпилепсией, позволяют рассматривать сультиам как препарат патогенетической терапии для ряда пациентов с эпилепсией и СД.

Данная публикация призвана переосмыслить существующие подходы к терапии эпилепсии у пациентов с СД, а также стимулировать врачей и исследователей к поиску новых оптимальных методов лечения.

Литература / References

1. Глухова Л.Ю., Маркин А.В. Новые аргументы для пациентов с апноэ и эпилепсией. Русский журнал детской неврологии 2025;20(4):84–92. DOI: 10.17650/2073-8803-2025-20-4-84-92
Glukhova L.Yu., Markin A.V. New arguments for patients with apnea and epilepsy. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2025;20(4):84–92. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2025-20-4-84-92
2. Демикова Н.С., Подольная М.А., Лапина А.С. и др. Динамика частоты трисомии 21 (синдрома Дауна) в регионах Российской Федерации за 2011–2017 гг. Педиатрия 2019;98(2):43–8. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-2-42-48
Demikova N.S., Podolnaya M.A., Lapina A.S. et al. Dynamics of the frequency of trisomy 21 (Down syndrome) in the regions of the Russian Federation for 2011–2017. Pediatriya = Pediatrics 2019;98(2):43–8. (In Russ.). DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-2-42-48
3. Королева Н.Ю., Маркин А.В. Апноэ, эпилепсия и SUDEP – тесная взаимосвязь. Национальный журнал неврологии 2025;1(27):18–25. DOI: 10.61788/njn.v1i27.02
Koroleva N.Yu., Markin A.V. Apnea, epilepsy, and SUDEP are closely interrelated. Natsionalnyy zhurnal nevrologii = National Journal of Neurology 2025;1(27):18–25. (In Russ.). DOI: 10.61788/njn.v1i27.02
4. Маслова Н.Н., Фетисова Е.С. Особенности течения эпилепсии у детей с СД. Вестник Смоленской государственной академии 2013;12(1):90–3.
Maslova N.N., Fetisova E.S. Features of the course of epilepsy in children with Down syndrome. Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy akademii = Bulletin of the Smolensk State Academy 2013;12(1):90–3. (In Russ.).
5. Миронов М.Б., Мухин К.Ю., Иванова И.В. и др. Клинико-электроэнцефалографические, нейровизуализационные характеристики и эффективность антиэпилептической терапии синдрома Веста у пациентов с СД (результаты собственных наблюдений). Фарматека 2015;(11):51–7.
Mironov M.B., Mukhin K.Yu., Ivanova I.V. et al. Clinical, electroencephalographic, neuroimaging characteristics and the effectiveness of antiepileptic therapy for West syndrome in patients with Down syndrome (results of our own observations). Farmateka = Pharmateka 2015;(11):51–7. (In Russ.).
6. Altuna M., Giménez S., Fortea J. Epilepsy in Down syndrome: a highly prevalent comorbidity. J Clin Med 2021;10(13):2776. DOI: 10.3390/jcm10132776
7. Altuna M., Sierra A., Carmona-Iragui M. et al. Management of epilepsy in Alzheimer's disease in Down syndrome. Alzheimer's Dement 2023;19:e059775. DOI: 10.1002/alz.059775
8. Auerbach D.S., Biton Y., Polonsky B. et al. Risk of cardiac events in long QT syndrome patients when taking antiseizure medications. Transl Res 2018;191:81–92.e7. DOI: 10.1016/j.trsl.2017.10.002
9. Baumer N., DePillis R., Pawlowski K. et al. Developmental milestones for children with Down syndrome. Pediatrics 2024;154(4):e2023065402. DOI: 10.1542/peds.2023-065402
10. Ben-Zeev B., Watemberg N., Lerman P. et al. Sulthiame in childhood epilepsy. Pediatr Int 2004;46(5):521–4. DOI: 10.1111/j.1442-200x.2004.01954.x
11. Bösebeck F. Epilepsy and other comorbidities in Down syndrome. Z Epileptol 2022;35:235–41. DOI: 10.1007/s10309-022-00506-8
12. Bull M.J., Trotter T., Santoro S.L. et al. Health supervision for children and adolescents with Down syndrome. Pediatrics 2022;149(5):e2022057010. DOI: 10.1542/peds.2022-057010
13. Campos M.S., Ayres L.R., Morelo M.R. et al. Efficacy and tolerability of antiepileptic drugs in patients with focal epilepsy: systematic review and network meta-analyses. Pharmacotherapy 2016;36(12):1255–71.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Data and Statistics on Birth Defects. Available at: https://www.cdc.gov/birth-defects/data-research/facts-stats/index.html.
15. Curry T.A., Cooper E., Brinton J. et al. Co-occurring conditions and sleep symptoms associated with obstructive sleep apnea in children with Down syndrome. Pediatr Pulmonol 2025;60(11):e71376. DOI: 10.1002/ppul.71376
16. D'Orsi G., Calò E., Di Claudio M.T. et al. Progressive myoclonus epilepsy in Down syndrome with Alzheimer's disease: an 11-year longitudinal study and proposed diagnostic red flags. Epilepsia Open 2026. DOI: 10.1002/epi4.70277
17. De Simone R., Daquin G., Genton P. Senile myoclonic epilepsy in Down syndrome: a video and EEG presentation of two cases. Epileptic Disord 2006;8(3):223–7.
18. Eisermann M.M., DeLaRaillère A., Dellatolas G. et al. Infantile spasms in Down syndrome – effects of delayed anticonvulsive treatment. Epilepsy Res 2003;55(1–2):21–7. DOI: 10.1016/s0920-1211(03)00088-3
19. European Commission. European Platform on Rare Disease Registration. EUROCAT Data. Prevalence Charts and Tables. Available at: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en.
20. Ferlazzo E., Adjien C.K., Guerrini R. et al. Lennox–Gastaut syndrome with late-onset and prominent reflex seizures in trisomy 21 patients. Epilepsia 2009;50(6):1587–95. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01944.x
21. Genton P., Delgado-Escueta A., Serratosa J.M., Bureau M. Progressive myoclonus epilepsies. In: Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence. 5th edn. Paris: John Libbey Eurotext, 2012. Pp. 575–606.
22. Goldberg-Stern H., Strawsburg R.H., Patterson B. et al. Seizures frequency and characteristics in children with Down syndrome. Brain Dev 2001;23(6):375–8.
23. Guerrini R., Gobbi G., Genton P. et al. Chromosomal abnormalities. In: Epilepsy: a comprehensive textbook. 3rd edn. Ed. by J.Jr. Engel, T.A. Pedley. Philadelphia–New York: Lippincott-Raven, 1997. Pp. 2533–2546.
24. Harvey S., Allen N.M., King M.D. et al. Response to treatment and outcomes of infantile spasms in Down syndrome. Dev Med Child Neurol 2022;64(6):780–8. DOI: 10.1111/dmcn.15153
25. Hoff E., Strassberger C., Zou D. et al. Modification of endotypic traits in OSA by the carbonic anhydrase inhibitor sulthiame. Chest 2024;165(3):704–15.
26. Hook E.G. Epidemiology of Down syndrome. In: Down Syndrome. Advances in Biomedicine and the Behavioral Sciences. Ed. by S.M. Pueschel, J.E. Rynders. Cambridge: Ware Press, 1982. P. 11.
27. Jayaratne Y.S.N., Elsharkawi I., Macklin E.A. et al. The facial morphology in Down syndrome: a 3D comparison of patients with and without obstructive sleep apnea. Am J Med Genet A 2017;173(11):3013–21. DOI: 10.1002/ajmg.a.38399
28. Johannsen P., Christensen J.E., Mai J. The prevalence of dementia in Down syndrome. Dementia 1996;7(4):221–5. DOI: 10.1159/000106883
29. Kane R.E., Kotagel S., Bacon B.R., Vogler C.A. Valproate use associated with persistent hyperammonemia and mitochondrial injury in a child with Down's syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1992;14(2):223–7. DOI: 10.1097/00005176-199202000-00018
30. Karadeniz C., Ozdemir R., Demir F. et al. Increased P-wave and QT dispersions necessitate long-term follow-up evaluation of Down syndrome patients with congenitally normal hearts. Pediatr Cardiol 2014;35(8):1344–8. DOI: 10.1007/s00246-014-0934-2
31. Kemper T.L. Neuropathology of Down syndrome. In: Psychobiology of Down Syndrome. Ed. by L. Nadel. Cambridge: MIT Press, 1988. Pp. 269–289.

32. Lerman P., Nussbaum E. The use of sulthiame in myoclonic epilepsy of childhood and adolescence. Acta Neurol Scand Suppl 1975;60:7–12. DOI: 10.1111/j.1600-0404.1975.tb01382.x
33. Menéndez M. Down syndrome, Alzheimer's disease and seizures. Brain Dev 2005;27(4):246–52. DOI: 10.1016/j.braindev.2004.07.008
34. Møller R.S., Kübart S., Hoeltzenbein M. et al. Truncation of the Down syndrome candidate gene *DYRK1A* in two unrelated patients with microcephaly. Am J Hum Genet 2008;82(5):1165–70. DOI: 10.1016/j.ajhg.2008.03.001
35. Montenegro M.A., Vincentiis S., Valente K.D. Epilepsy associated with chromosomal disorders. Epilepsy Behav 2025;167:110360. DOI: 10.1016/j.yebeh.2025.110360
36. Nabbout R., Meli I., Gerbaka B. et al. Infantile spasms in Down syndrome: good response to a short course of Vigabatrin. Epilepsia 2001;42:1580–3.
37. OMIM. Down Syndrome. Available at: https://www.omim.org/entry/190685#36.
38. Palminiello S., Kida E., Kaur K. et al. Increased levels of carbonic anhydrase II in the developing Down syndrome brain. Brain Res 2008;1190:193–205. DOI: 10.1016/j.brainres.2007.11.023
39. Papavassiliou P., Charalsawadi C., Rafferty K., Jackson-Cook C. Mosaicism for trisomy 21: a review. Am J Med Genet A 2015;167A(1):26–39. DOI: 10.1002/ajmg.a.36861
40. Pelleri M.C., Cicchini E., Locatelli C. et al. Systematic reanalysis of partial trisomy 21 cases with or without Down syndrome suggests a small region on 21q22.13 as critical to the phenotype. Hum Mol Genet 2016;25(12):2525–38. DOI: 10.1093/hmg/ddw116
41. Pollack M.A., Golden G.S., Schmidt R. et al. Infantile spasms in Down syndrome: a report of five cases and review of the literature. Ann. Neurol 1978;3:406–8.
42. Presson A.P., Partyka G., Jensen K.M. et al. Current estimate of Down syndrome population prevalence in the United States. J Pediatr 2013;163(4):1163–8.
43. Pueschel S.M., Louris S., McKnight P. Seizures disorders in Down syndrome. Arch Neurol 1991;48(3):318–20.
44. Puri B.K., Ho K.W., Singh I. Age of seizure onset in adults with Down's syndrome. Int J Clin Pract.2001;55(7):442–4.
45. Senthilvel E., Jawad K., Gunaratnam B. et al. Prevalence, associated risk factors, and respiratory event distribution of obstructive sleep apnea in children with Down syndrome. Sleep Breath 2024;28(1):251–60. DOI: 10.1007/s11325-023-02900-6
46. Shlobin N.A., Li J., Sander J.W. et al. Cardiac conduction delay for sodium channel antagonist antiseizure medications: an analysis of the Canadian longitudinal study on aging. Neurology 2025;104(4):e210302. DOI: 10.1212/WNL.0000000000210302
47. Silva M.L., Cieuta C., Guerrini R. et al. Early clinical and EEG features of infantile spasms in Down syndrome. Epilepsia 1996;37: 977–92.
48. Siniscalchi A., Gallelli L., Loizzo S. et al. Sodium valproate induced tremor in a patient with epilepsy and Down's syndrome. Curr Drug Saf 2013;8(1):69–71. DOI: 10.2174/1574886311308010010
49. Siniscalchi A., Scaglione F., Sanzaro E. et al. Effects of phenobarbital and levetiracetam on PR and QTc intervals in patients with post-stroke seizure. Clin Drug Investig 2014;34(12):879–86. DOI: 10.1007/s40261-014-0243-9
50. Smigielska-Kuzia J., Sobaniec W., Kuak W., Bockowski L. Clinical and EEG features of epilepsy in children and adolescents in Down syndrome. J Child Neurol 2009;24 (4):416–20.
51. Souza L.P., Bermudez B.B., Bufara D.C., Crippa A.C.S. A retrospective cohort study of combined therapy in West syndrome associated with trisomy 21. Child Neurol Open 2022;9:2329048X221132639. DOI: 10.1177/2329048X221132639
52. Stafstrom C.E., Konkol R.J. Infantile spasms in children with Down syndrome. Dev Med Child Neurol 1994;36:576–85.
53. Tatsuno J., Ashida H., Takao A. Objective evaluation of differences in patterns of EEG topographical maps by Mahalanobis distance. Electroencephal Clin Neurophysiol 1988;69 (3):287–90. DOI: 10.1016/0013-4694(88)90137-X
54. Tolbert D., Reid S., Harris S., Bekersky I. Vigabatrin lacks proarrhythmic potential: results from a thorough QT/QTc study in healthy volunteers. Clin Ther 2017;39(8):1639–48. DOI: 10.1016/j.clinthera.2017.06.006
55. Ulate-Campos A., Nascimento A., Ortez C. Down syndrome and epilepsy. Int Med Rev Down Syndr 2014;18:3–8. DOI: 10.1016/S2171-9748(14)70044-3
56. Verrotti A., Cusmai R., Nicita F. et al. Electroclinical features and long-term outcome of cryptogenic epilepsy in children with Down syndrome. J Pediatr 2013;163(6):1754.
57. World Health Organization. European Health Information Gateway. Births with Down's Syndrome Per 100,000 Live Births. Available at: https://gateway.euro.who.int/en/indicators/hfa_603-7120-births-with-downs-syndrome-per-100-000-live-births/.
58. Zalzal H.G., Lawlor C.M. Down syndrome for the otolaryngologist: a review. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2023;149(4):360–7. DOI: 10.1001/jamaoto.2023.0001

ORCID авторов / ORCID of authors
М.Ю. Бобылова / M.Yu. Bobylova: https://orcid.org/0000-0001-6125-0618
С.Г. Бурд / S.G. Burd: https://orcid.org/0000-0003-0804-7076
Т.Р. Томенко / T.R. Tomenko: https://orcid.org/0000-0002-0652-1996
О.А. Рахманина / O.A. Rakhmanina: https://orcid.org/0000-0001-9218-2531
З.К. Горчханова / Z.K. Gorchkhanova: https://orcid.org/0000-0001-9286-7805
М.А. Ямин / M.A. Yamin: https://orcid.org/0000-0001-6482-3792
А.В. Маркин / A.V. Markin: https://orcid.org/0000-0001-9510-4918

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 21.04.2026. **Принята к публикации:** 21.05.2026. **Опубликована онлайн:** 30.07.2026.
Article submitted: 21.04.2026. **Accepted for publication:** 21.05.2026. **Published online:** 30.07.2026.

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ | RUSSIAN JOURNAL of CHILD NEUROLOGY
ТОМ 21 / VOL. 21 2 2026

DOI: https://doi.org/10.17650/2073-8803-2026-21-2-103-114

CC BY 4.0

Практические аспекты проведения интрацеребровентрикулярных инфузий церлипоназы альфа у пациентов с нейрональным цероидным липофусцинозом 2-го типа

С.В. Михайлова[1], В.С. Лобанова[2, 3], Д.А. Рещиков[1], П.В. Лобанкин[2]

[1]Российская детская клиническая больница – филиал ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 119571 Москва, Ленинский проспект, 117;
[2]ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119049 Москва, 4-й Добрынинский переулок, 1/9;
[3]ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 108842 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5, 8;

Контакты: Светлана Витальевна Михайлова *svetychvital@mail.ru*

Нейрональный цероидный липофусциноз 2-го типа (НЦЛ2) – редкое аутосомно-рецессивное нейродегенеративное заболевание, связанное с мутациями в гене *TPP1*, приводящими к снижению или полной потере активности лизосомного фермента трипептидилпептидазы-1. Классическая форма НЦЛ2, как правило, манифестирует в возрасте от 2 до 4 лет. С течением времени наблюдаются быстрое и предсказуемо тяжелое прогрессирование интеллектуальных, двигательных нарушений, потеря остроты зрения, учащение эпилептических приступов, резистентных к антиэпилептической терапии. При естественном течении классическая форма НЦЛ2 приводит к тяжелой инвалидизации к 6–7 годам и летальному исходу в среднем на 10-м году жизни. В настоящее время только для НЦЛ2 разработана патогенетическая ферментозаместительная терапия – препарат церлипоназа альфа. В России дети с НЦЛ2 обеспечиваются церлипоназой альфа за счет средств «Круга добра» – государственного фонда поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями.
Препарат церлипоназа альфа не может преодолевать гематоэнцефалический барьер и должен вводиться непосредственно в спинномозговую жидкость путем интрацеребровентрикулярной (ИЦВ) инфузии через хирургически имплантированный резервуар и вентрикулярный катетер. Инфекционные осложнения могут привести к пропуску ИЦВ-инфузий, что, в свою очередь, может негативно повлиять на эффективность ферментозаместительной терапии. Для снижения риска развития инфекционных осложнений необходимо строго соблюдать правила асептики на этапе подготовки пациента, во время проведения ИЦВ-инфузии и после нее.
Данные практические рекомендации по проведению ИЦВ-инфузии ферментозаместительной терапии у пациентов с НЦЛ2 разработаны для внедрения в клиническую практику мер, направленных на минимизацию риска инфекционных осложнений и повреждений устройств для ИЦВ-инфузий.

Ключевые слова: интрацеребровентрикулярная инфузия, нейрональный цероидный липофусциноз 2-го типа, резервуар Оммайя, устройство для центрального венозного доступа, игла Губера, церлипоназа альфа, инфекционное осложнение

Для цитирования: Михайлова С.В., Лобанова В.С., Рещиков Д.А., Лобанкин П.В. Практические аспекты проведения интрацеребровентрикулярных инфузий церлипоназы альфа у пациентов с нейрональным цероидным липофусцинозом 2-го типа. Русский журнал детской неврологии 2026;21(2):103–14.

DOI: https://doi.org/10.17650/2073-8803-2026-21-2-103-114

Practical aspects of intracerebroventricular infusions of cerliponase alfa in patients with neuronal ceroid lipofuscinosis type 2

S.V. Mikhaylova[1], V.S. Lobanova[2, 3], D.A. Reshchikov[1], P.V. Lobankin[2]

[1]*Russian Children's Clinical Hospital – branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prospekt, Moscow 119571, Russia;*
[2]*Morozovskaya Children's City Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department; 1/9 4-yy Dobryninskiy Pereulok, Moscow 119049, Russia;*
[3]*Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5, 8 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108842, Russia*

Contacts: Svetlana Vitalyevna Mikhaylova *svetychvital@mail.ru*

Neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2 disease) is a rare, autosomal recessive neurodegenerative disorder caused by mutations in the *TPP1* gene, which lead to a decrease or complete loss of lysosomal tripeptidyl peptidase 1 enzyme activity. The classic form of CLN2 disease typically manifests between the ages of 2 and 4 years. Over time, there is a rapid and predictably severe progression of intellectual and motor deficits, loss of visual acuity, and an increased frequency of epileptic seizures refractory to antiepileptic therapy. In its natural course, the classic form of CLN2 disease leads to severe disability by 6–7 years of age and death on average during the 10th year of life. Currently, pathogenetic enzyme replacement therapy has been developed only for CLN2 disease, utilizing the drug cerliponase alfa. In Russia, children with CLN2 disease are provided with cerliponase alfa through funding from the "Circle of Kindness", a state fund supporting children with severe life-threatening and chronic diseases, including rare (orphan) conditions.
Cerliponase alfa cannot cross the blood-brain barrier and must be administered directly into the cerebrospinal fluid via intracerebroventricular (ICV) infusion through a surgically implanted reservoir and ventricular catheter. Infectious complications can result in missed ICV infusions, which, in turn, may adversely affect the efficacy of enzyme replacement therapy. To reduce the risk of infectious complications, strict adherence to aseptic rules is essential during patient preparation, as well as during and after the ICV infusion.
These practical guidelines for performing ICV infusions of enzyme replacement therapy in patients with CLN2 disease have been developed to implement measures in clinical practice aimed at minimizing the risk of infectious complications and damage to ICV infusion devices.

Keywords: intracerebroventricular infusion, neuronal ceroid lipofuscinosis type 2, Ommaya reservoir, central venous access device, Huber needle, cerliponase alfa, infectious complication

For citation: Mikhaylova S.V., Lobanova V.S., Reshchikov D.A., Lobankin P.V. Practical aspects of intracerebroventricular infusions of cerliponase alfa in patients with neuronal ceroid lipofuscinosis type 2. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2026;21(2):103–14. (In Russ.).

DOI: https://doi.org/10.17650/2073-8803-2026-21-2-103-114

Нейрональный цероидный липофусциноз 2-го типа (НЦЛ2) – тяжелая, непрерывно прогрессирующая лизосомная болезнь накопления с аутосомно-рецессивным типом наследования. Патогенные варианты в гене *TPP1* приводят к недостаточной активности лизосомного фермента трипептидилпептидазы-1 и избыточному накоплению липофусцинподобного цероидного липопигмента. Продолжающееся накопление субстрата в клетках, в том числе головного мозга и сетчатки глаза, нарушает их функцию и в итоге приводит к необратимым структурным изменениям тканей и гибели больного. Классическая форма НЦЛ2, как правило, манифестирует в возрасте от 2 до 4 лет. С течением времени наблюдаются быстрое и предсказуемо тяжелое прогрессирование интеллектуальных, двигательных нарушений, потеря остроты зрения, учащение эпилептических приступов, резистентных к антиэпилептической терапии. При естественном течении классическая форма НЦЛ2 приводит к тяжелой инвалидизации к 6–7 годам и летальному исходу в среднем на 10-м году жизни [12–14, 16, 22]. В настоящее время из всех нейрональных цероидных липофусцинозов только для НЦЛ2 разработана и зарегистрирована Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) патогенетическая ферментозаместительная терапия – препарат церлипоназа альфа [8, 9, 21]. В России дети с НЦЛ2 обеспечиваются препаратом церлипоназа альфа за счет средств «Круга добра» – государственного фонда поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями [3].

По данным ретроспективного анализа российской популяции пациентов с НЦЛ2 (n = 50), патогенетическая ферментозаместительная терапия демонстрирует замедление утраты функций у детей с НЦЛ2, особенно при раннем ее начале [1].

Церлипоназа альфа является рекомбинантной формой человеческой трипептидилпептидазы-1 (rhTPP1) [8, 9]. Препарат церлипоназа альфа не может преодолевать гематоэнцефалический барьер и должен вводиться непосредственно в спинномозговую жидкость путем интрацеребровентрикулярной (ИЦВ) инфузии через хирургически имплантированный резервуар и вентри-

кулярный катетер [8, 9, 17]. В качестве устройства для ИЦВ-введения лекарственных средств часто используется **резервуар Оммайя** (рис. 1) [4].

Анализ международного опыта показывает преимущества проведения ИЦВ-инфузий с использованием **устройства для центрального венозного доступа** (central venous access device, CVAD) у пациентов с НЦЛ2 (рис. 2, 3). Использование CVAD у пациентов с НЦЛ2 может быть более предпочтительным по сравнению с резервуаром Оммайя в связи с более простой техникой введения препарата, увеличенным периодом использования порт-системы, снижением потребности в седации пациентов и потенциальным снижением частоты развития инфекционных осложнений [5, 11, 15]. При выборе устройства нейрохирург должен донести преимущества и недостатки обоих методов хирургического доступа до законного представителя ребенка, который примет решение об установке резервуара Оммайя или CVAD [2].

Рис. 1. *Внешний вид резервуара Оммайя и вентрикулярного катетера. Фото из архива Российской детской клинической больницы*

Fig. 1. *Appearance of the Ommaya reservoir and ventricular catheter. Photo from the archives of the Russian Children's Clinical Hospital*

Рис. 2. *Внешний вид устройства для центрального венозного доступа. Фото из архива Российской детской клинической больницы*

Fig. 2. *Appearance of central venous access device. Photo from the archives of the Russian Children's Clinical Hospital*

Рис. 3. *Внешний вид пациента с нейрональным цероидным липофусцинозом 2-го типа с установленным устройством для центрального венозного доступа. Пятые послеоперационные сутки. Кожа пациента обработана 10 % раствором повидон-йода. Фото из архива Российской детской клинической больницы*

Fig. 3. *Appearance of a patient with neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 disease with an implanted central venous access device. Fifth postoperative day. The patient's skin is treated with a 10 % povidone-iodine solution. Photo from the archives of the Russian Children's Clinical Hospital*

Резервуар Оммайя. С целью оптимального распределения лекарственного препарата в желудочковой системе головного мозга при имплантации резервуара важно установить кончик вентрикулярного катетера в боковом желудочке в области отверстия Монро. Для достижения оптимального положения катетера рекомендуется использование нейронавигационной станции либо других устройств для контролируемой имплантации вентрикулярного катетера [23]. Резервуар необходимо заменить в случае развития инфекции или неисправности устройства (например, утечки, закупорки). Резервуар может быть заменен профилактически при истечении 4-летнего периода использования (примерно 105 проколов резервуара) [7, 9].

Перечень расходных материалов и приборов, необходимых для проведения ИЦВ-инфузии церлипоназы альфа. Рекомендуется подготовить следующий материал для лиц, участвующих в проведении ИЦВ-инфузии:

- шапочки, маски, бахилы и одноразовые стерильные халаты для всех лиц, участвующих в проведении инфузии (врач, медсестра и ассистент). *Важно: необходимо минимизировать число лиц, находящихся*

в помещении, в котором проводится ИЦВ-инфузия, с целью снижения риска развития инфекционных осложнений у пациента с НЦЛ2;
- 2 пары стерильных одноразовых перчаток для врача и 1 пару – для медсестры.

Рекомендуется подготовить следующий расходный материал (рис. 4) и приборы, необходимые для проведения ИЦВ-инфузии церлипоназы альфа:
- стерильную пеленку для укрытия манипуляционного столика, на котором планируется раскладка расходных материалов;
- не менее 10 стерильных больших марлевых салфеток 4 × 6 см для укрытия места прокола резервуара Оммайя;
- не менее 10 стерильных марлевых тампонов для обработки кожи в области проекции резервуара Оммайя;
- 1 линию удлинительную инфузионную ($d_{внутр.}$ 1,0–1,5 мм; 150–206 см, поливинилхлорид);
- расходный материал в зависимости от способа фиксации иглы Губера к коже головы пациента во время инфузии:
  а) лейкопластырь фиксирующий рулонный на тканевой основе шириной не менее 5 см;
  б) 2 упаковки стерильного бинта шириной 8–10 см;
  в) 3 самоклеящиеся пластырные стерильные повязки 10 × 8 см и 2 упаковки когезивного эластичного фиксирующегося бинта для формирования шапочки;
- 2 стерильных одноразовых трехкомпонентных шприца объемом не менее 2 мл для проверки проходимости катетера и забора ликвора из системы для ИЦВ-инфузии. *Важно: забор ликвора и его последующий анализ (посев и определение уровня глюкозы, количества белка и клеток) необходимо проводить перед каждым введением церлипоназы альфа;*
- 1 фильтр с низким уровнем связывания белка с диаметром пор 0,2 мкм. *Важно: фильтр может быть встроен в инфузионную систему или поставляться отдельно. Инфузионный фильтр необходимо подключить как можно ближе к игле Губера*;
- 2 бескерновые иглы Губера, одна из которых является запасной. Иглы Губера 22G и длиной 16–20 мм применяются для пункции резервуара Оммайя, а иглы Губера 22G и длиной 15 мм – для пункции CVAD. *Важно: для прокола резервуара Оммайя или CVAD необходимо использовать только бескерновую иглу Губера, чтобы минимизировать его повреждение и обеспечить наилучшее прилегание и фиксацию иглы в течение инфузии;*
- 2 стерильных 3-компонентных шприца с коннектором Люэра объемом 10 или 20 мл (один шприц для церлипоназы альфа и один – для промывочного раствора). *Важно: необходимо использовать совместимые с инфузоматом (перфузором) шприцы. Каждый шприц необходимо подписать, например «Бринейра» и «Промывочный раствор»*;
- дезинфицирующие растворы для обработки кожи головы пациента (70 % спиртовой раствор, 10 % раствор повидон-йода);
- программируемый инфузомат (перфузор). *Важно: инфузомат (перфузор) должен быть программируемым, чтобы подавать препарат с постоянной скоростью 2,5 мл/ч и при необходимости уменьшать скорость инфузии. Инфузомат должен иметь функцию тревожной сигнализации при повышении сопротивления в инфузионной системе.*

Рис. 4. *Пример раскладки на манипуляционном столике стерильных расходных материалов, необходимых для проведения инфузии. Фото из архива ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы»*

Fig. 4. *Example layout of sterile consumables required for infusion on a procedure trolley. Photo from the archives of the Morozovskaya Children's City Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department*

Схематическое изображение компонентов системы для ИЦВ-инфузии приведено на рис. 5.

Все одноразовые стерильно упакованные расходные материалы должны быть размещены на отдельном манипуляционном столике, покрытом стерильной пеленкой. Медицинская сестра распаковывает стерильные расходные материалы непосредственно перед пункцией резервуара Оммайя, строго соблюдая правила асептики.

Рекомендации по подготовке к ИЦВ-инфузии. Чаще всего команда, участвующая в пункции, состоит из 3 участников: врача, проводящего инфузию, процедурной медсестры и ассистента.

Задачи врача, проводящего инфузию: оценка состояния и обработка места пункции, пункция резервуара, фиксация введенной иглы Губера, ее подключение к инфузионной системе и взятие анализа ликвора с контролем его свободного поступления в шприц.

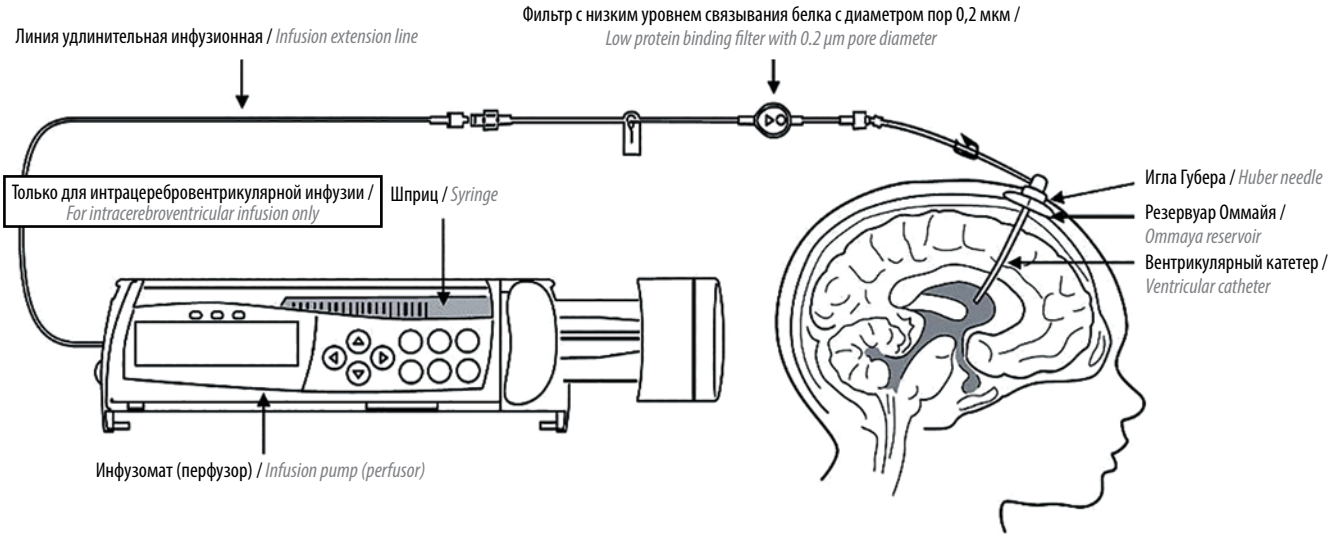

Рис. 5. *Схематическое изображение компонентов системы для интрацеребровентрикулярной инфузии [8]*

Fig. 5. *Schematic illustration of the components of the intracerebroventricular infusion system [8]*

Задачи медсестры: подготовка столика с расходными материалами, подготовка препарата церлипоназа альфа и промывочного раствора к инфузии (разморозка флаконов, набор церлипоназы альфа и промывочного раствора в шприцы), ассистирование врачу (надевание халата, обработка рук, открытие и надевание перчаток, подача антисептиков, сборка системы для инфузии). Медсестра осматривает размороженные флаконы с церлипоназой альфа и с промывочным раствором с целью выявления посторонних включений или изменения цвета содержимого, контролирует полную разморозку содержимого флаконов.

Важно: не используйте растворы в случае изменения их цвета или обнаружения содержания механических включений [8].

Дозы препарата церлипоназа альфа, применяемые в зависимости от возраста пациента, приведены в табл. 1.

В роли ассистента может выступать врач, другая медсестра или законный представитель пациента.

Задачи ассистента: фиксация пациента, отвлечение его внимания от инфузии (данные действия проводятся с целью снижения риска смещения иглы Губера, введенной в резервуар Оммайя).

Накануне инфузии врачу, который будет проводить ИЦВ-инфузию, следует разъяснить законному представителю пациента цель, этапы процедуры, требования к подготовке пациента и правила ухода за ним до, в течение и после ИЦВ-инфузии. При возможности, в рамках подготовки пациента и его законного представителя к первой ИЦВ-инфузии следует привлечь психолога.

За 1 день до инфузии, а именно накануне вечером перед инфузией, лицо, осуществляющее уход за пациентом, моет пациенту волосы антибактериальным шампунем.

Таблица 1. *Доза и объем препарата церлипоназа альфа [8]*

Table 1. *Dose and volume of cerliponase alfa [8]*

Возрастная группа Age group	**Общая доза, вводимая 1 раз в 2 нед, мг** Total dose administered every 2 weeks, mg	**Объем раствора препарата церлипоназа альфа, мл** Volume of cerliponase alfa solution, mL
От рождения до <6 мес From birth to <6 months	100	3,3
От 6 мес до <1 года From 6 months to <1 year	150	5
От 1 года до <2 лет From 1 year to <2 years	200 (первые 4 дозы) 300 (последующие дозы) 200 (first 4 doses) 300 (subsequent doses)	6,7 (первые 4 дозы) 10 (последующие дозы) 6.7 (first 4 doses) 10 (subsequent doses)
2 года и старше 2 years and older	300	10

В день проведения инфузии лицо, осуществляющее уход за пациентом, выполняет ему удаление волос в области резервуара Оммайя с помощью крема для эпиляции или машинки для стрижки волос.

Важно: при удалении волос с помощью бритвы существует риск повреждения кожи в области расположения резервуара, что может повысить риск развития инфекционных осложнений.

Лицо, осуществляющее уход за пациентом, выбривает волосы в зоне над резервуаром и на расстоянии минимум 1 см в диаметре от него (рис. 6), затем моет пациенту волосы антибактериальным шампунем. Удаление волос перед инфузией имеет несколько преимуществ: 1) снижение риска инфицирования тканей в области прокола, так как обработка кожи без волос эффективнее; 2) лучший обзор и пальпация места прокола; 3) предотвращение смещения иглы, поскольку игла на коже без волос фиксируется надежнее [19].

Врач осматривает пациента и область размещения резервуара Оммайя для выявления признаков воспаления и/или повреждения, неисправности порта; измеряет температуру тела пациента для оценки возможности проведения инфузии.

Важно: не следует проводить инфузию, если имеются признаки повреждения резервуара Оммайя или развития связанной с ним инфекции.

Рис. 6. *Внешний вид головы пациента после удаления волос в области резервуара Оммайя. Фото из архива Российской детской клинической больницы*

Fig. 6. *Patient's head appearance after hair removal over the Ommaya reservoir area. Photo from the archives of the Russian Children's Clinical Hospital*

За 1–2 ч до инфузии медицинская сестра делает ребенку шапочку из когезивного эластичного фиксирующего бинта (рис. 7, 8) с целью отграничения области резервуара и препятствия для попадания волос (опционально). На область резервуара укладывается стерильная

Рис. 7. *Внешний вид шапочки из когезивного эластичного фиксирующего бинта, позволяющей отграничить область резервуара, препятствовать попаданию волос и фиксировать введенную иглу Губера. Фото из архива ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы»*

Fig. 7. *Appearance of cohesive elastic conforming bandage cap used to isolate the reservoir site, prevent hair contamination, and secure the inserted Huber needle. Photo from the archives of the Morozovskaya Children's City Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department*

Рис. 8. *QR-код для доступа к видеозаписи процесса формирования шапочки из когезивного эластичного фиксирующего бинта*

Fig. 8. *QR code to access a video demonstration showing how to create cohesive elastic conforming bandage cap*

Рис. 9. *Внешний вид полностью размороженных флаконов с препаратом церлипоназа альфа (флаконы с зеленой крышкой) и с промывочным раствором (флакон с желтой крышкой). Фото из архива Российской детской клинической больницы*

Fig. 9. *Appearance of fully thawed vials of cerliponase alfa (green caps) and flushing solution (yellow cap). Photo from the archives of the Russian Children's Clinical Hospital*

салфетка с мазью повидон-йода 10 %, сверху размещается стерильная салфетка и наклеивается стерильный пластырь, края которого фиксируются к бинтам шапочки (опционально).

Примерно за 60 мин до инфузии флаконы с препаратом церлипоназа альфа (флаконы с зеленой крышкой) и с промывочным раствором (флакон с желтой крышкой) необходимо вынуть из картонной коробки и разморозить при комнатной температуре. Не размораживайте и не нагревайте флаконы любым другим способом! Препарат церлипоназа альфа и промывочный раствор должны быть полностью размороженны (рис. 9) и использованы немедленно [8]. Размораживание флаконов при комнатной температуре может потребовать больше времени.

За 1 ч до инфузии лицо, осуществляющее уход за пациентом, может нанести крем с лидокаином на кожу пациента в области проекции резервуара Оммайя для уменьшения болезненных ощущений при проколе кожи.

За 30–60 мин до инфузии пациенту проводят премедикацию антигистаминным препаратом в сочетании с жаропонижающими средствами или без них для профилактики развития реакций гиперчувствительности [8, 9].

Важно: реакции гиперчувствительности отмечались у 63 % пациентов в возрасте младше 3 лет по сравнению с 47 % пациентов в возрасте 3 лет и старше [8]. Поэтому у пациентов младше 3 лет рекомендуются премедикация и более тщательный мониторинг.

Чтобы правильно оценить лихорадку или сыпь как ранние симптомы аллергической реакции, необходим клинический осмотр перед инфузией [7].

На основании анамнеза дополнительно пациенту могут потребоваться седативные лекарственные средства, противорвотные препараты [7].

В зависимости от тяжести реакций гиперчувствительности можно уменьшить скорость инфузии или временно прекратить введение церлипоназы альфа [7–9]. Если инфузия прервана из-за развития реакции гиперчувствительности, возобновлять ее необходимо со скоростью, составляющей половину скорости, при которой развилась реакция гиперчувствительности [8]. Кроме того, в зависимости от тяжести реакции гиперчувствительности может потребоваться введение антигистаминных препаратов, антипиретиков и/или глюкокортикостероидов [9].

Важно: на усмотрение врача, перед инфузией пациенту дополнительно устанавливают периферический венозный катетер на период проведения первых 5 инфузий для экстренного введения лекарственных средств в случае развития тяжелой аллергической реакции [19]. При необходимости периферический венозный катетер устанавливается на более длительный период терапии.

Рекомендации по проведению ИЦВ-инфузии. Рекомендуемый интервал времени от установки резервуара Оммайя до первой инфузии церлипоназы альфа составляет 5–7 дней. Это время необходимо для заживления послеоперационной раны, уменьшения отека тканей и минимизации дискомфорта пациента во время инфузии [7].

Введение иглы Губера и подключение системы для ИЦВ-инфузии следует проводить в отдельном помещении (в процедурном или перевязочном кабинете). Предварительно следует провести генеральную уборку помещения, включая все поверхности. Непосредственно перед проведением процедуры (за 12–24 ч) выполняется обеззараживание (кварцевание) помещения. Во время процедуры рекомендуется использовать бактерицидный рециркулятор. Затем, при необходимости, пациента переводят в отдельную палату клинического отделения для проведения инфузии.

Перед всеми дальнейшими приготовлениями двери и окна в соответствующем помещении следует держать закрытыми, а число лиц и их передвижение в помещении – ограничить. Не допускается присутствие лиц, не принимающих участие в ИЦВ-инфузии, и лиц в уличной одежде и без сменной обуви.

Весь персонал и лицо, осуществляющее уход за пациентом, должны носить маски, шапочки и стерильные халаты во время процедуры (рис. 10).

Манипуляции проводятся без седации пациента. При необходимости можно обсудить индивидуальный протокол седации. На усмотрение врача, пункцию резервуара Оммайя можно выполнять в положении пациента лежа или сидя.

Рис. 10. *Внешний вид врача, медицинской сестры (а) и ассистента (б), принимающих участие в проведении интрацеребровентрикулярной инфузии. Фото из архива ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы»*

Fig. 10. *Appearance of a physician, nurse (a), and assistant (б) participating in intracerebroventricular infusion. Photo from the archives of the Morozovskaya Children's City Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department*

Ассистент может помочь, отвлекая ребенка во время проведения пункции резервуара (например, включить гаджет или читать книгу – это поможет свести к минимуму движения ребенка). При необходимости ассистент должен удерживать голову пациента, чтобы минимизировать ее движения.

Медицинская сестра, осуществляющая подготовку расходных материалов, должна продезинфицировать обе руки до локтя в течение 5 мин, как перед хирургическим вмешательством, а затем надеть стерильный хирургический халат и стерильные перчатки, соблюдая правила асептики. Расходные материалы в стерильной упаковке распаковываются на манипуляционном столике. Столик с расходным материалом покрывается стерильной одноразовой пеленкой.

Стерильный одноразовый шприц емкостью 10 или 20 мл с раствором церлипоназы альфа подсоединяют к инфузионной системе с фильтром и медленно заполняют систему.

Врач, выполняющий прокол резервуара Оммайя, должен продезинфицировать обе руки до локтя в течение 5 мин, как перед хирургическим вмешательством, а затем надеть стерильный хирургический халат и не менее 2 пар стерильных перчаток, соблюдая правила асептики.

Важно: 2 пары стерильных одноразовых перчаток врач надевает сразу.

Для дезинфекции кожи пациента в области проекции резервуара Оммайя врач использует стерильные марлевые тампоны/салфетки, смоченные в дезинфицирующем растворе.

Дезинфекцию проводят в 2 этапа:

1) трехкратно обрабатывают кожу головы в месте проекции резервуара стерильными салфетками, смоченными 10 % раствором повидон-йода;
2) трехкратно обрабатывают кожу головы в месте проекции резервуара стерильными салфетками, смоченными 70 % спиртовым раствором. Область проекции резервуара Оммайя укрывают стерильной салфеткой, смоченной 70 % спиртовым раствором. Необходимо выдержать 2 мин, чтобы обеспечить оптимальную эффективность дезинфицирующего средства.

Область проекции порта укрывают стерильной пеленкой, в которой над областью проекции резервуара Оммайя необходимо сделать отверстие.

После дезинфекции кожи головы пациента в области резервуара Оммайя верхнюю пару перчаток снимают, соблюдая правила асептики.

Во второй паре перчаток врач вводит иглу Губера в резервуар Оммайя так, чтобы кончик иглы находился в устье катетера (рис. 11).

Важно: запрещаются вращательные и качательные движения иглой при проколе. Не прилагайте избыточное усилие при введении иглы в устье катетера, так как возможно повреждение резервуара Оммайя и вентрикулярного катетера. Расположите иглу таким образом, чтобы удлинительная линия иглы Губера была направлена к затылку пациента.

Если не удалось ввести иглу Губера в устье вентрикулярного катетера, необходимо повторить все этапы дезинфекции кожи головы и ввести новую стерильную иглу Губера.

Рис. 11. *Правильное положение иглы Губера: игла полностью вставлена перпендикулярно резервуару, основание иглы расположено на одном уровне с кожей головы пациента. Фото из архива Российской детской клинической больницы*

Fig. 11. *Correct positioning of the Huber needle: the needle is fully inserted perpendicular to the reservoir, with the needle base flush with the patient's scalp. Photo from the archives of the Russian Children's Clinical Hospital*

После введения иглы Губера медсестра накрывает ее стерильной марлевой салфеткой и надежно фиксирует к коже головы пациента одним из следующих способов:

- с помощью самоклеящегося широкого пластыря (рис. 12);
- с помощью бинта, начиная туры бинта со лба, затем по направлению к шее и 2 тура бинта вокруг подбородка;
- если ранее пациенту формировалась шапочка из когезивного эластичного фиксирующего бинта, иглу Губера фиксируют сверху самоклеящимся пластырем, края которого закрепляют на шапочке (рис. 13).

Сразу после пункции к игле Губера присоединяют стерильный одноразовый шприц для забора ликвора. С помощью прикрепленного к игле шприца осуществляют забор 2–3 мл ликвора для анализа (для посева на питательных средах и для определения уровня глюкозы, количества белка и клеток) и оценки проходимости катетера.

Рис. 12. *Фиксация иглы Губера, введенной в резервуар Оммайя, с помощью самоклеящегося пластыря. Фото из архива Российской детской клинической больницы*

Fig. 12. *Securing the Huber needle inserted into the Ommaya reservor using an adhesive plaster. Photo from the archives of the Russian Children's Clinical Hospital*

Рис. 13. *Фиксация иглы Губера, введенной в резервуар Оммайя, у пациента, которому предварительно формировалась шапочка из когезивного эластичного фиксирующего бинта. Фото из архива ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы»*

Fig. 13. *Securing the Huber needle inserted into the Ommaya reservoir in a patient with a pre-formed cohesive elastic conforming bandage cap. Photo from the archives of the Morozovskaya Children's City Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department*

Важно: запрещается вводить ликвор из шприца обратно в резервуар Оммайя [8].

Движение пациента во время инфузии может привести к смещению иглы Губера, даже несмотря на ее фиксацию.

Важно: при подтверждении смещения иглы из просвета интравентрикулярного катетера инфузию следует немедленно прекратить. Необходимо повторить все этапы дезинфекции кожи головы и ввести новую стерильную иглу Губера.

Заполняют инфузионную линию раствором препарата церлипоназа альфа. Присоединяют инфузионную систему к удлинителю иглы Губера. Помещают шприц, содержащий церлипоназу альфа, в инфузомат (перфузор) и начинают вводить раствор препарата со скоростью 2,5 мл/ч.

Важно: перед введением препарата необходимо удостовериться, что все зажимы, размещенные на инфузионной линии, открыты. Не вводите препарат струйно, болюсно или вручную. Введение осуществляется только при помощи инфузомата (перфузора) [8, 9].

Во время инфузии необходимо проводить мониторинг артериального давления, частоты сердечных сокращений и дыхания, температуры тела, сатурации и появления симптомов повышенного внутричерепного давления (головная боль, тошнота, рвота) каждые 30–60 мин [7, 19]. У пациентов с брадикардией, нарушениями проводимости или пороками сердца необходимо проводить электрокардиографическое мониторирование во время инфузии [8].

Медицинская сестра каждые 30–60 мин осуществляет контроль состояния пациента и скорости инфузии, проверяет инфузионную систему на признаки протечки или нарушения подачи препарата.

После завершения инфузии препарата церлипоназа альфа убедитесь, что шприц в инфузомате пуст.

Оставшийся в инфузионной системе объем церлипоназы альфа необходимо ввести с помощью промывочного раствора (флакон с желтой крышкой), входящего в состав упаковки препарата [8, 9].

Промывочный раствор необходимо вводить со скоростью 2,5 мл/ч [8].

Сразу после окончания инфузии церлипоназы альфа иглу Губера удаляют, место прокола кожи в области резервуара Оммайя накрывают стерильной марлевой салфеткой, смоченной 10 % раствором повидон-йода, и фиксируют стерильным марлевым бинтом на 24 ч.

На следующее утро место пункции осматривают, накрывают новой стерильной марлевой салфеткой и фиксируют марлевым бинтом еще на 24 ч.

QR-код для доступа к видеозаписи ИЦВ-инфузии через резервуар Оммайя у пациента с НЦЛ2 приведен на рис. 14.

Рис. 14. *QR-код для доступа к видеозаписи процесса интрацеребровентрикулярной инфузии через резервуар Оммайя у пациента с нейрональным цероидным липофусцинозом 2-го типа. Видео из архива ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы»*

Fig. 14. *QR code to access a video recording of the intracerebroventricular infusion process via an Ommaya reservoir in a patient with neuronal ceroid lipofuscinosis type 2. Video from the archives of the Morozovskaya Children's City Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department*

Тактика при положительном посеве ликвора. Анализ ликвора проводят перед каждой инфузией. Оценку роста колоний бактерий выполняют не менее чем через 7 дней [7, 10].

При подтверждении инфекции, ассоциированной с устройством для ИЦВ-инфузии (показатели ликвора: цитоз >20/мм^3 (20 клеток/мкл), уровень глюкозы <3 ммоль/л, повышение уровня общего белка ликвора и положительный посев; общий анализ крови: лейкоцитоз, повышение скорости оседания эритроцитов и уровня С-реактивного белка, повышение температуры тела), необходимо удалить порт и начать соответствующую антибактериальную терапию [2]. Антибиотикотерапия, как правило, проводится в течение 10–14 дней [19]. После курса антибактериальной терапии необходимо сделать перерыв в приеме антибактериальных препаратов продолжительностью минимум 2 дня, после чего осуществляется забор и последующий посев ликвора [7, 19]. На усмотрение врача, забор ликвора осуществляется через ранее сформированный канал для внутрижелудочкового катетера или с помощью люмбальной пункции. После подтверждения элиминации инфекции (рост колоний бактерий на питательной среде отсутствует в течение как минимум 7 дней) проводится установка нового устройства для ИЦВ-инфузии [19]. При этом интравентрикулярный катетер необходимо установить в новой точке с противоположной стороны, так как в старом канале может образовываться бактериальная пленка, которая повышает риск развития инфекционных осложнений [2].

Необходимо принимать взвешенные решения по удалению резервуара Оммайя или CVAD, основываясь на сочетании клинических симптомов, характеристик возбудителя, показателей ликвора и крови пациента [2, 10, 19, 20].

Рекомендации для пациента и лица, осуществляющего за ним уход, в ранний период после инфузии [19]:

- не снимать повязку в области инфузии в течение 24 ч после выписки из больницы;
- не мыть волосы пациенту в течение 3 дней после ИЦВ-инфузии;
- следить за признаками развития инфекционных осложнений и повышения внутричерепного давления (такими как, например, отек кожи, излитие ликвора в области проекции резервуара Оммайя или CVAD, головная боль, рвота, лихорадка, изменение поведения);
- немедленно обратиться за медицинской помощью при появлении любого из признаков развития инфекционных осложнений и повышения внутричерепного давления;
- избегать прикосновений и повреждения кожи в области резервуара Оммайя или CVAD.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Михайлова С.В., Батажева М.М., Заживихина М.В. и др. Клинико-генетическая характеристика, диагностика и терапия нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа в российской популяции. Медицинская генетика 2026;25(3):22–31. Mikhaylova S.V., Batazeva M.M., Zazhivikhina M.V. et al. Clinical and genetic characteristics, diagnosis, and therapy of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 in the Russian population. Meditsinskaya genetika = Medical Genetics 2026;25(3):22–31. (In Russ.).
2. Резолюция совета экспертов «Открытые вопросы ведения пациентов с нейрональным цероидным липофусцинозом 2-го типа». Русский журнал детской неврологии 2026;21(1):81–5. DOI: 10.17650/2073-8803-2026-21-1-81-85 Resolution of the Expert Council “Open questions in the management of patients with neuronal ceroid lipofuscinosis type 2”. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2026;21(1):81–5. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2026-21-1-81-85
3. Фонд «Круг добра». Доступно по: https://фондкругдобра.рф. Circle of Goodness Foundation. Available at: https://фондкругдобра.рф. (In Russ.).
4. Atkinson A.J.Jr. Intracerebroventricular drug administration. Transl Clin Pharmacol 2017;25(3):117–24. DOI: 10.12793/tcp.2017.25.3.117
5. Boop S., Nistal D., Barrios-Anderson A. et al. Novel surgical approach for intraventricular cerliponase alfa enzyme replacement therapy via central venous access device (CVAD) port in neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2) disease. Childs Nerv Syst 2025;41(1):172. DOI: 10.1007/s00381-025-06822-4
6. Cohen-Pfeffer J.L., Gururangan S., Lester T. et al. Intracerebroventricular delivery as a safe, long-term route of drug administration. Pediatr Neurol 2017;67:23–35. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.10.022
7. De Los Reyes E., Lehwald L., Augustine E.F. et al. Intracerebroventricular cerliponase alfa for neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 disease: clinical practice considerations from US clinics. Pediatr Neurol 2020;110:64–70. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.04.018
8. EMA. Available at: https://www.ema.europa.eu/.
9. FDA. Available at: https://www.fda.gov/.
10. Fote G.M., Schafenacker A., Singh J. et al. Management of positive cerebrospinal fluid cultures from intraventricular reservoirs of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 patients: one institution’s experience. J Neurosurg Pediatr 2025;36(5):649–56. DOI: 10.3171/2025.4.PEDS24452
11. Gopalka M., Patel J., Votoupal M., Lam S. Patient and family perspective on transition from ventricular access device to chest-sited port for intracerebroventricular infusion in CLN2 disease. Children (Basel) 2026;13(3):365. DOI: 10.3390/children13030365
12. Kovacs K.D., Patel S., Orlin A. et al. Symmetric age association of retinal degeneration in patients with CLN2-associated Batten disease. Ophthalmol Retina 2020;4(7):728–36. DOI: 10.1016/j.oret.2020.01.011
13. Mole S.E., Schulz A., Badoe E. et al. Guidelines on the diagnosis, clinical assessments, treatment and management for CLN2 disease patients. Orphanet J Rare Dis 2021;16(1):185. DOI: 10.1186/s13023-021-01813-5
14. Nickel M., Simonati A., Jacoby D. et al. Disease characteristics and progression in patients with late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2) disease: an observational cohort study. Lancet Child Adolesc Health 2018;2(8):582–90. DOI: 10.1016/S2352-4642(18)30179-2
15. Read J., Donald A., Rhead S. et al. Chest-sited intraventricular access devices for cerliponase alfa infusion in Batten disease at a single tertiary United Kingdom pediatric center. J Neurosurg Pediatr 2025;37(1):87–94. DOI: 10.3171/2025.7.PEDS25222
16. Sampaio L.P.B., Manreza M.L.G., Pessoa A. et al. Clinical management and diagnosis of CLN2 disease: consensus of the Brazilian experts group. Arq Neuropsiquiatr 2023;81(3):284–95. DOI: 10.1055/s-0043-1761434
17. Schulz A., Ajayi T., Specchio N. et al. Study of intraventricular cerliponase alfa for CLN2 disease. N Engl J Med 2018;378(20):1898–907. DOI: 10.1056/NEJMoa1712649
18. Schulz A., Schwering C., Wibbeler E. et al. Real-world clinical outcomes of patients with CLN2 disease treated with cerliponase alfa. Front Neurol 2025;16:1516026. DOI: 10.3389/fneur.2025.1516026
19. Schwering C., Kammler G., Wibbeler E. et al. Development of the “Hamburg Best Practice Guidelines for ICV-Enzyme Replacement therapy (ERT) in CLN2 Disease” based on 6 years treatment experience in 48 patients. J Child Neurol 2021;36(8):635–41. DOI: 10.1177/0883073821989154
20. Schwering C., Kammler G., Wibbeler E. et al. Analysis of occurrence and treatment of device related adverse events under long-term ICV-ERT in CLN2 patients. Poster presented at 18th International Congress on Neuronal Ceroid Lipofuscinoses; September 26–30, 2023; Hamburg, Germany.
21. Shock M., Nigro E., Donner E.J., Whitney R. CLN2 disease: current understandings, challenges, and future directions. J Child Neurol 2026;41(1):118–34. DOI: 10.1177/08830738251374539
22. Specchio N., Pietrafusa N., Trivisano M. Changing times for CLN2 disease: the era of enzyme replacement therapy. Ther Clin Risk Manag 2020;16:213–22. DOI: 10.2147/TCRM.S241048
23. Thomale Guide. Available at: https://www.miethke.com/en/products/instruments/thomale-guide/.

ORCID авторов / ORCID of authors
С.В. Михайлова / S.V. Mikhaylova: https://orcid.org/0000-0002-2115-985X
В.С. Лобанова / V.S. Lobanova: https://orcid.org/0000-0002-3764-2766
Д.А. Рещиков / D.A. Reshchikov: https://orcid.org/0000-0001-8146-5501
П.В. Лобанкин / P.V. Lobankin: https://orcid.org/0009-0002-4317-904X

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 12.06.2026. **Принята к публикации:** 13.07.2026. **Опубликована онлайн:** 30.07.2026.
Article submitted: 12.06.2026. **Accepted for publication:** 13.07.2026. **Published online:** 30.07.2026.

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 (бóльший 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 или их представителей на участие в исследовании и публикацию данных (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 center@epileptologist.ru с обязательным указанием названия журнала.

Полная версия требований представлена на сайте журнала.