



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей

Кодирование по Международной статистической
классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **G40.0-G40.9/G41.0/
G41.1./G41.2/G41.8 G41.9/G83.8/F80.3/R56.0/R56.8/P90**

Год утверждения (частота пересмотра): **2022**

Возрастная категория: **Взрослые, Дети**

Пересмотр не позднее: **2024**

ID: **741**

Разработчик клинической рекомендации

- **Всероссийское общество неврологов**
- **Ассоциация нейрохирургов России**
- **Ассоциация специалистов по клинической нейрофизиологии**
- **Общероссийская общественная организация "Союз реабилитологов России"**

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

Оглавление

- Список сокращений
- Термины и определения
- 1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группы заболеваний или состояний)
- 1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
- 1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
- 1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
- 1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем
- 1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
- 1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
- 2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики
- 2.1 Жалобы и анамнез
- 2.2 Физикальное обследование
- 2.3 Лабораторные диагностические исследования
- 2.4 Инструментальные диагностические исследования
- 2.5 Иные диагностические исследования
- 3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения
- 4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации
- 5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики
- 6. Организация оказания медицинской помощи
- 7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)
- Критерии оценки качества медицинской помощи
- Список литературы
- Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций
- Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций
- Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата
- Приложение Б. Алгоритмы действий врача
- Приложение В. Информация для пациента
- Приложение Г1-ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Список сокращений

АТФ – Аденозинтрифосфат

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ДАЭ – детская абсансная эпилепсия

ИГЭ – идиопатическая генерализованная эпилепсия

КД – кетогенная диета

МВЭ – медиальная височная эпилепсия

МПЭЛ (ILAE) – Международная противозепилептическая лига.

ФКД – фокальная кортикальная дисплазия

ПЭП – противозепилептические препараты

ЭС – эпилептический статус

ЭССП – эпилептический статус судорожных приступов

ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат

ЦНС – центральная нервная система

ЧМТ – черепно-мозговая травма

ЭЭГ – электроэнцефалография

ЮАЭ – юношеская абсансная эпилепсия

ЮМЭ – юношеская миоклоническая эпилепсия

СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

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

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

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

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

CHRNA2 – ген, кодирующий бета-2 субъединицу холинергического никотинового ионотропного рецептора (от англ. Cholinergic Receptor, Neuronal Nicotinic, Beta Polypeptide 2)

CLCN2 – ген, кодирующий хлорный потенциалзависимый ионный канал типа 2 (от англ. ChlorideChannel 2)

CRMP-5 – collapsingleukocyteadhesionmolecule 5, белок-медиатор коллапсинового ответа 5

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

GABAA – тип A ионотропного рецептора гамма-аминомасляной кислоты (от англ. Gamma-Aminobutyric Acid)

GABAB - тип B ионотропного рецептора гамма-аминомасляной кислоты (от англ. Gamma-Aminobutyric Acid)

GABAaR – gamma-aminobutyricacidtypeAreceptor, рецепторы гамма-аминомасляной кислоты типа A

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

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

GAD65 – glutamicaciddecarboxylase, декарбоксилаза глутаминовой кислоты 65

GEFS+ – генерализованная эпилепсия с фебрильными судорогами Плюс (от англ. GeneralizedEpilepsyWithFebrileSeizuresPlus)

LEATs – long-termepilepsyassociatedtumors, опухоли, ассоциированные с длительно присутствующей эпилепсией

LGI1 - leucine-richglioma-inactivatedprotein 1, богатый лейцином инактивируемый глиомой протеин 1

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

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

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

Subfamily M, Alpha Member 1)

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

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

NDDI-E - Неврологический опросник депрессивного расстройства при эпилепсии

Se – чувствительность

Sp – специфичность

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

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

SCN1B – ген, кодирующий бета-1 субъединицу натриевого потенциалзависимого ионного канала (Sodium Voltage-Gated Channel, Beta Subunit 1, сокращение гена от англ. SodiumChannel, NeuronalType1, BetaSubunit)

Термины и определения

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

Абсанс атипичный – это абсанс с изменениями в тонусе, которые являются более выраженными, чем при типичном абсансе; начало и/или прекращение не являются внезапными, часто ассоциирован с медленной нерегулярной генерализованной пик-волновой активностью в ЭЭГ [1]. Абсанс атипичный – разновидность абсанса, простого или сложного, выделенного на основании электроэнцефалографических показателей: спайк-волновые разряды менее 3 Гц [2].

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Сексуальный: сексуальное поведение.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Геластическая эпилепсия, синоним - гелолепсия – эпилепсия смеха.

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

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

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

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

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

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

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

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

Интериктальный – межприступный (см. иктальный).

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

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

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

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

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

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

Миоклония век - подергивание век с частотой не менее 3 раз в секунду, как правило, с девиацией глаз вверх, длящееся < 10 с, часто провоцируется закрытием глаз. В части случаев может сопровождаться кратковременной потерей ориентации.

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

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

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

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

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

Неподвижность - смотри «заторможенность поведенческих реакций».

Нистагм эпилептический – окулоклонический эпилептический приступ.

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

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

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

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

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

Паралич Тодда – синоним термина послеприступный эпилептический паралич.

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

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

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

- а) приступы эпилептической природы, вызываемые чрезмерными разрядами нейронных популяций;
- б) церебральные приступы аноксического и анокси-ишемического генеза;

- в) церебральные приступы токсического происхождения (столбняк, стрихнин и др.);
- г) церебральные приступы метаболического происхождения (гипогликемические, гипокальциемические и др.);
- д) церебральные приступы аутоиммунной природы;
- е) церебральные приступы гипнической природы (нарколептические, каталептические);
- ж) психогенные неэпилептические приступы [1, 3], или – на языке психиатров – конверсионные приступы (синоним - функциональные неэпилептические приступы).
- з) церебральные приступы неопределенного или сложного происхождения, при которых действующими являются несколько факторов (Примечание: каталептические и нарколептические приступы являются исключением, их принадлежность к гипнотическим есть результат их связи со сном и, возможно, с участием в реализации некоторых общих механизмов. Краткое определение приступа см. приступ (Глоссарий МПЭЛ, 2017).

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

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

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

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

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

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

Приступ версивный эпилептический – приступ поворота (версии): 1) глазных яблок клонического характера – окулоклонический эпилептический приступ, эпилептический нистагм; 2) то же тонического характера – глазодвигательный эпилептический приступ; 3) глаз,

головы и туловища – адверсивный эпилептический приступ; 4) то же с последующим вращением туловища вокруг своей оси – вращательный эпилептический приступ.

Приступ генерализованный эпилептический – эпилептический приступ, характеризующийся 1) клинически: нарушением сознания, массивными автономными (вегетативными) проявлениями, сопровождающимися или не сопровождающимися моторными феноменами, в частности, судорожными, вовлекающими обе стороны тела одновременно. В зависимости от наличия или отсутствия судорог различают генерализованные судорожные эпилептические приступы (тонико-клонические, клонико-тонико-клонические, тонические, двусторонние массивные эпилептические миоклонии) и бессудорожные (абсансы простые и сложные) атонические приступы; 2) электроэнцефалографически: двусторонними синхронными и симметричными разрядами эпилептического приступа. Эти приступы, особенно судорожные, могут начинаться с фокальных проявлений, в этих случаях используется термин билатеральные тонико-клонические. При развитии генерализованного приступа из фокального - до 2017 года использовался термин вторично генерализованного эпилептического приступа.

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

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

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

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

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

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

Приступ окулоклонический - см. версивный эпилептический приступ.

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

Приступ произвольно вызванный эпилептический – синоним термина приступ автоиндуцируемый эпилептический.

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

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

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

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

Приступ фебрильный – приступ, возникающий при подъеме температуры.

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

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

Психоз эпилептический – термин, обозначающий психотические проявления у пациентов с эпилепсией. Хронический эпилептический психоз – галлюцинаторно-параноидный по характеру, проявляется преимущественно в виде бредовых идей, обычно мистического и религиозного содержания. Острый эпилептический психоз обычно выступает вне зависимости от приступов в виде делириозных атак или шизофренических эпизодов, длящихся дни и недели. Как правило, эпилептические психозы развиваются у больных с височной эпилепсией. Альтернативный психоз, или насильственная нормализация электроэнцефалограммы:

фактическое замещение приступов психозом с одновременным исчезновением эпилептиформной активности в ЭЭГ. Это случается на фоне спонтанной или ятрогенной ремиссии приступов.

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

Разряд - колебания кривой с не более чем тремя фазами (пересекают изолинию не более двух раз) или длительностью 0,5 с или меньше, независимо от количества фаз. Термин, интерпретирующий колебания потенциалов действия и постсинаптических потенциалов, обычно используют для обозначения межприступных паттернов и паттернов приступа (см. Эпилептиформный паттерн, ЭЭГ-паттерн эпилептического приступа).

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

Разряд межприступный эпилептический (электроэнцефалографический) (синоним эпилептиформный паттерн – электроэнцефалографический эпилептический разряд, регистрируемый у больных эпилепсией в промежутках между приступами. Описывает компоненты, которые выделяются из фоновой активности, с характерной спайковой морфологией, как правило (но не всегда) регистрируемые в интериктальной ЭЭГ больных эпилепсией. Эпилептиформные паттерны должны удовлетворять как минимум 4 из 6 критериев: 1) ди- или трифазная острая волна или спайк, 2) отличие периода волны от фоновой активности (меньше или больше периода волн в фоне), 3) асимметрия формы волны: круто нарастающая восходящая фаза и менее крутая нисходящая, 4) за острой волной следует связанная с ней медленная волна, 5) эпилептиформный разряд нарушает структуру фоновой активности, 6) расположение негативной и позитивной фаз потенциала предполагает наличие источника в веществе головного мозга, соответствующего радиальному, косому или тангенциальному диполю. Персистирующая эпилептиформная активность дезорганизует работу тех регионов мозга, где она регистрируется, в результате чего, особенно у детей, иногда развиваются тяжелые расстройства: когнитивные, мнестические, речевые, а также девиантное и даже асоциальное поведение – эпилептическая энцефалопатия в современном клинко-электроэнцефалографическом значении этого термина.

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

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

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

Ритм вовлечения эпилептический – ЭЭГ-ритм, вначале низкоамплитудный с частотой около 14 в с, постепенно замедляющийся и возрастающий по амплитуде. Этот ритм, который распространяется по всему скальпу, является электрографическим коррелятом тонической фазы тонико-клонических судорожных приступов, самих тонических приступов и некоторых атипичных абсансов. Синоним: рекрутирующий ритм.

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

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

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

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

Спазм - смотри «эпилептический спазм».

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

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

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

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

Фокальный приступ - возникающий в нейросетевых структурах, ограниченных одним полушарием. Он может быть локализован или иметь более широкое распространение. Фокальные приступы могут возникать в подкорковых структурах.

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

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

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

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

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

Эпилепсия идиопатическая – термин, применявшийся в течение длительного времени для обозначения эпилепсии с первично генерализованными приступами, наличием симметричных

синхронных эпилептических паттернов в ЭЭГ и отсутствием значимых изменений психики и неврологического статуса. В настоящее время заменен термином эпилепсия генетическая для случаев, где генетическая этиология доказана или наиболее вероятна.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группы заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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

1.1.1. Определение эпилепсии

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

($\geq 60\%$ - следует трактовать как высокую вероятность рецидива) [3].

1.1.2. Определение эпилептического статуса

Эпилептический статус – состояние пролонгированного приступа или повторяющихся приступов, в интервалах между которыми состояние больного не возвращается к исходному. Это результат отказа механизмов, ответственных за прекращение, либо инициация механизмов, ведущих к аномально пролонгированным приступам после временной точки t_1 (время начала лечения), которые могут иметь долгосрочные последствия после рубежа t_2 (время начала долгосрочных изменений), включающие нейрональную смерть, нейрональное повреждение, перестройку нейронных связей. Временные параметры: тонико-клонический эпилептический статус t_1 – 5 мин, t_2 – 30 мин, фокальный эпилептический статус t_1 – 10 мин, t_2 – более 60 мин, статус абсансов t_1 – 10 - 15 мин, t_2 – неизвестно [4].

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

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

1.2.1. Этиология эпилепсии

Эпилепсия – полиэтиологичное заболевание. В соответствии с классификацией эпилепсий Международной противэпилептической лиги 2017 года [5], все формы эпилепсии подразделяются по этиологии на 6 категорий:

- генетические;
- структурные;
- метаболические;
- инфекционные;
- иммунные;
- с неизвестной причиной.

Определение этиологии эпилепсии играет решающую роль в выборе тактики ведения и лечения пациента. В ряде случаев у пациента может быть сочетание нескольких этиологических факторов, например, структурного и генетического. В.А. Карлов рекомендует рассматривать этиологические факторы как факторы риска эпилепсии, которые могут быть реализованы только при наличии наследственного предрасположения [6].

Генетические эпилепсии

В генетическую группу включено большое количество заболеваний, хромосомных и генных, как моногенных, так и полигенных, при которых эпилепсия может быть единственным проявлением заболевания или она входит в структуру заболевания наряду с другими симптомокомплексами.

Наследственные эпилепсии - группа генетически гетерогенных заболеваний, возникающих в результате мутаций в генах, количественных или структурных перестройках хромосом. В зависимости от этиологии можно выделить три основные группы наследственных эпилепсий: моногенные заболевания и синдромы, хромосомные синдромы и мультифакторные эпилепсии. Существует несколько групп моногенных заболеваний, в структуре симптомокомплекса которых отмечаются судороги: изолированные моногенные эпилепсии, моногенные синдромы и пороки развития мозга, дегенеративные заболевания нервной системы, наследственные болезни обмена веществ. В настоящее время идентифицировано более 700 генов, мутации в которых приводят к возникновению моногенных судорог [21].

Изолированные моногенные эпилепсии включают группы: ранних эпилептических младенческих энцефалопатий, миоклонус-эпилепсий детского и юношеского возраста, генерализованных эпилепсий с фебрильными судорогами плюс, доброкачественных фебрильных судорог височных и лобных эпилепсий. Каждая из этих групп насчитывает несколько генетических вариантов, обусловленных мутациями в отдельных генах [22].

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

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

Установление этиологического фактора наследственного заболевания или синдрома, в большинстве случаев, является сложной задачей, так как требует использования различных биохимических и молекулярно-генетических методов исследования. Однако, обнаружение гена или хромосомной перестройки, ответственных за их возникновение, необходимо не только для уточнения диагноза, определения характера течения заболевания и эффективности его терапевтической и хирургической коррекции, но и для расчета риска рождения больного ребенка в отягощенной семье и планирования профилактических мероприятий [23].

Особенности клинических проявлений идиопатических и синдромальных вариантов моногенных эпилепсий.

Предположить наличие моногенного варианта идиопатических эпилепсий возможно в следующих случаях:

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

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

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

Структурные эпилепсии

Подтверждённой структурной причиной эпилепсии считают изменения головного мозга, которые могут быть выявлены с помощью методов нейровизуализации и которые в совокупности с клиническими и нейрофизиологическими данными позволяют с высокой долей вероятности предположить их связь с возникновением эпилептических приступов [5, 6]. Связанные с эпилепсией структурные изменения могут быть приобретёнными (например, вследствие черепно-мозговой травмы или внутриутробной инфекции) или генетически обусловленными (например, нарушения развития коры). У отдельных пациентов возможно сочетание различных потенциально эпилептогенных структурных изменений головного мозга (например, склероза гиппокампа и фокальной кортикальной дисплазии).

Церебральные дизонтогенезии, или мальформации развития коры, по современным данным, являются наиболее частой причиной эпилепсии, особенно проявляющейся у детей и подростков, и представляют собой большой спектр нарушений, поражающий целиком обе гемисферы (например, лиссэнцефалия), либо распространенные билатеральные поражения (например, билатеральная узловатая гетеротопия), либо целиком одну гемисферу (например, гемимегалэнцефалия), либо изолированные участки коры одного полушария (фокальные кортикальные дисгенезии). Тяжелые дизонтогенетические поражения мозга, проявляющиеся эпилепсией и слабоумием, были идентифицированы в начале прошлого столетия на основании патологоанатомических исследований [Alzheimer A., 1907]. Клинико-морфологические сопоставления позволили описать клиническую картину многих таких синдромов и диагностировать их в младенчестве и раннем детстве. Это относится прежде всего к болезни Штурге - Вебера, лиссэнцефалии, туберозному склерозу, гемимегалэнцефалии. В диагностике ряда других дисплазий, лежащих в основе эпилепсии, особенно фокальной корковой дисплазии, как и ряда гетеротопий, выдающуюся роль сыграла магнитно-резонансная томография (МРТ) [6]. Классификация нарушений кортикального развития представлена в таблице 1 [65].

Таблица 1. Классификация нарушений кортикального развития [525]

Группа I. Нарушения вследствие аномальной пролиферации нейронов и глии или апоптоза	
I. А	Микроцефалия
I. В	Мегалэнцефалии, включая гемимегалэнцефалию
I. С	Кортикальные дисгенезии с аномальной клеточной пролиферацией (ФКД II типа по классификации МПЭЛ, 2011).
Группа II. Нарушения вследствие аномальной нейрональной миграции	
II. А	Гетеротопия серого вещества
II. В	Лиссэнцефалия
II. С	Подкорковая ленточная гетеротопия (агирия – пахигирия – ленточный спектр)
II. D	«Булыжниковая» мальформация
Группа III. Нарушения вследствие аномалии постмиграционного развития (аномалии корковой организации)	

Группа I. Нарушения вследствие аномальной пролиферации нейронов и глии или апоптоза	
III. А	Полимикрогирия
III. В	Шизэнцефалия
III. С	Фокальные кортикальные дисплазии (ФКД I и III типов по класс. МПЭЛ, 2011).

Фокальная кортикальная дисплазия (ФКД) представляет собой участок мальформации коры головного мозга, который может иметь различные размеры и локализацию. Локальные изменения коры могут проявляться изменениями самих клеток коры (например, цитомегалия нейронов, баллонные клетки), аномальным их расположением (гетеротопии нейронов в слоях неокортекса или в подкорковом белом веществе), а также дезорганизацией коры и полимикрогирией. Эксперты МПЭЛ выделяют три типа ФКД [10, 11].

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

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

Тип III определяется как сочетание нарушения ламинации коры и иных значимых структурных изменений той же или соседней области головного мозга, а именно: склероза гиппокампа (тип IIIa), опухоли (тип IIIb), сосудистой мальформации (тип IIIc), других структурных изменений (тип IIId).

ФКД часто ассоциирована с наличием у пациента эпилептических приступов и сопровождается, особенно ФКД II типа, интериктальной эпилептиформной активностью на ЭЭГ, совпадающей по локализации с областью структурных изменений коры [11]. ФКД, как правило, не приводит к клинически значимому неврологическому дефициту, проявляясь исключительно эпилептическими приступами, семиология которых зависит от локализации поражения. Приступы могут дебютировать в любом возрасте и зачастую резистентны к медикаментозной терапии [10].

Склероз гиппокампа является самым частым структурным изменением головного мозга у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией [7]. На МРТ склероз гиппокампа характеризуется

уменьшением объёма гиппокампа, усилением сигнала на T2-взвешенных изображениях, а также нарушением своей внутренней архитектуры [8]. Патоморфологически эксперты МПЭЛ выделяют три типа склероза гиппокампа в зависимости от вовлечения различных анатомических сегментов гиппокампа: наиболее часто встречаемый тип 1 предполагает наличие склероза в той или иной степени во всех сегментах (от СА1 до СА4), тип 2 – преимущественное вовлечение в патологический процесс сегмента СА1 и тип 3 – преимущественное поражение СА4 сегмента [9]. В отдельный тип выделяют изменения гиппокампа по типу глиоза без патогистологических признаков склероза (т.е. без уменьшения числа нейронов), однако его клиническая значимость остаётся объектом изучения [9]. Склеротические изменения нервной ткани могут распространяться на соседние структуры за пределами гиппокампа, например, на миндалевидное тело и парагиппокампальную извилину [8].

Склероз гиппокампа зачастую сопровождается интериктальной эпилептиформной активностью на ЭЭГ, исходящей из данной области. Оперативное вмешательство на височной доле у пациентов со склерозом гиппокампа в 2/3 случаев приводит к освобождению от приступов с нарушением сознания как минимум в течение года [8].

Тем не менее, открытым остаётся вопрос, является ли склероз гиппокампа непосредственной причиной или следствием иного этиологического фактора эпилепсии. Так, склероз гиппокампа может сопровождаться другими структурными изменениями головного мозга, такими как фокальная кортикальная дисплазия, высококодифференцированные опухоли или сосудистые мальформации [8]. Известно также, что гиппокамп может претерпевать структурные изменения в результате продолжительной эпилептической активности во время эпилептического статуса, а также после черепно-мозговой травмы или воспаления [7].

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

Черепно-мозговая травма является наиболее частой причиной (фактором риска) приобретённой структурной эпилепсии. Приступы, возникшие в течение первых 24 часов после травмы, называют немедленными, а в течение 2 - 7 суток – ранними; они являются острыми

симптоматическими приступами, спровоцированными травмой. Приступы, возникшие после 7 суток, называют поздними, их считают неспровоцированными эпилептическими приступами, т.е. проявлением эпилепсии [14,15].

Вероятность развития эпилепсии после черепно-мозговой травмы, по данным разных исследований, варьирует от 5 до 42% в зависимости от выборки и времени наблюдения [14]. Посттравматическая эпилепсия более чем в 90% случаев развивается в течение первых двух лет [15]. По прошествии 5 лет риск развития заболевания значительно снижается ($< 1\%$), но вероятность развития неспровоцированных приступов сохраняется в течение 10 и даже 30 лет после черепно-мозговой травмы [14].

Факторами риска развития посттравматической эпилепсии являются тяжёлая черепно-мозговая травма, множественные ушибы головного мозга, повреждение твёрдой мозговой оболочки, вдавленный перелом черепа, внутричерепное кровоизлияние, а также длительность потери сознания или амнезия более суток. Наличие ранних посттравматических приступов также может увеличивать риск развития эпилепсии [15].

Медикаментозная противоэпилептическая терапия может быть эффективна, но не во всех случаях удаётся достичь ремиссии [14]. Часто, примерно в 1/3 случаев посттравматической эпилепсии, на магнитно-резонансной томографии кроме посттравматических изменений выявляется также склероз гиппокампа [15].

Перинатальные поражения ЦНС (антенатальные, натальные и ранние постнатальные) являются частыми этиологическими факторами развития эпилепсии у детей. Гипоксически-ишемические поражения ЦНС вследствие перинатальных факторов включают: внутриутробные инфекции, перинатальные инсульты, паренхиматозные кровоизлияния, билирубиновую энцефалопатию, поствакцинальные поражения ЦНС, наследственные болезни метаболизма [65].

Перинатальные поражения – наиболее частая причина неонатальных судорог, которые связаны главным образом с асфиксией плода (развитием гипоксически-ишемической энцефалопатии) и механической травмой головного мозга, нередко сопровождающихся внутричерепными кровоизлияниями [6].

Инсульт и его последствия являются одной из основных причин (факторов риска) эпилепсии среди лиц старшего возраста. В зависимости от времени, прошедшего с момента инсульта, приступы разделяют на ранние, возникшие в течение первых 7 суток, и поздние, возникшие после 7 суток. Ранними считаются острые симптоматические приступы, спровоцированные локальными метаболическими изменениями и потому не являющиеся непосредственным проявлением эпилепсии. При этом, наличие ранних приступов увеличивает риск развития эпилепсии у пациента в дальнейшем. Поздние приступы, наоборот, считают проявлением приобретённой предрасположенности головного мозга к возникновению эпилептических приступов, т.е. проявлением постинсультной эпилепсии [15,16].

Распространённость постинсультной эпилепсии достигает 12 - 15%, по данным разных исследований, но различается в зависимости от методологии исследования и длительности наблюдения [16,17]. Помимо наличия ранних приступов, факторами риска развития постинсультной эпилепсии являются: возраст до 65 лет, гипонатриемия, злоупотребление алкоголем в анамнезе, геморрагический тип инсульта, вовлечение коркового вещества, височнотемпоральная локализация поражения, а также тяжёлый неврологический дефицит в дебюте инсульта [16,18]. Фокальная эпилептиформная активность на ЭЭГ также является прогностически неблагоприятным фактором развития постинсультной эпилепсии [15].

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

Метаболические эпилепсии

Неонатальные судороги могут возникать при различных врожденных нарушениях метаболизма: органических ацидуриях, аминокислородопатиях, дефектах ферментов дыхательной цепи, расстройствах метаболизма пирувата, нарушениях обмена β - окисления жирных кислот, расстройствах метаболизма карнитина и др. Многие метаболические причины развития эпилепсии также обусловлены генетически. В таблице 2 представлены наследственные метаболические заболевания, которые нельзя пропустить [65].

Таблица 2. Наследственные метаболические заболевания [526, с добавлением]

1.	Дефицит В6 и фолиевой кислоты
2.	Дефицит транспорта глюкозы, тип I (болезнь Де Виво)
3.	Синдром гиперинсулинизма с аммониемией
4.	DEND (задержка развития, эпилепсия, неонатальный диабет)
5.	Гиперэксплексия
6.	Нарушение синтеза креатинина
7.	Дефицит биосинтетазы серина
8.	Биотинидазная недостаточность
9.	Дефицит фолата мозга
10.	Нарушение синтеза биоптерина
11.	Дефицит орнитинтранскарбамилазы (нарушение цикла мочевого кислоты)

Инфекционные эпилепсии

Под инфекционной этиологией эпилепсии понимают известную инфекцию, ключевым проявлением которой являются приступы. Эпилепсия в данном случае возникает вследствие нейроинфекции и характеризуется формированием стойкой предрасположенности мозга к возникновению приступов, а не только судорожными приступами в остром периоде инфекционного заболевания. Обусловленные нейроинфекцией изменения головного мозга также могут быть структурными [5].

Примерами нейроинфекций, способных привести к развитию эпилепсии, являются клещевой энцефалит, вирус Зика, цитомегаловирусная инфекция, вирус иммунодефицита человека, туберкулёз. К инфекционным эпилепсиям относят также эпилепсии, развивающиеся при инвазионных заболеваниях, например, при цистицеркозе, токсоплазмозе, эхинококкозе [5].

Иммунные эпилепсии. Причиной иммунной эпилепсии считают иммунное расстройство, основным проявлением которого являются приступы, и которое непосредственно приводит к развитию эпилепсии [5]. В большинстве случаев данным иммунным расстройством является аутоиммунный процесс, триггером которого служат онкологическое заболевание или инфекция, в том числе вирусный энцефалит [19]. Приступы, возникающие в результате аутоиммунного энцефалита, зачастую могут быть первым, преобладающим или даже единственным его проявлением и возникают с частотой от 33% до 100% случаев в зависимости от антигена [20]. Однако, далеко не всегда аутоиммунный энцефалит приводит к развитию эпилепсии как хронического заболевания, и часто приступы прекращаются после завершения острого периода болезни, который может длиться несколько месяцев. Таким образом, диагноз эпилепсии рекомендуют подтверждать после длительного наблюдения пациента с продолжающимися приступами, например, в течение 12 месяцев [20].

Различают аутоиммунные энцефалиты, характеризующиеся наличием антител: 1) к поверхностным клеточным антигенам, 2) к внутриклеточным антигенам (опосредован Т-клеточным иммунитетом). В первом случае риск формирования стойкой предрасположенности к возникновению эпилептических приступов после разрешения энцефалита, как правило, низкий, за исключением анти-LGI1 и анти-GABA_AR энцефалитов. Во втором случае вероятность развития эпилепсии в исходе энцефалита, напротив, высокая. Примерами энцефалитов с антителами к внутриклеточным антигенам являются некоторые паранеопластические энцефалиты (анти-Hu, анти-Yo, анти-CRMP-5) и анти-GAD65 энцефалит [19,20].

Однако, несмотря на выдающиеся достижения в диагностике этиологии эпилепсии (прежде всего – высокоразрешающие методы нейровизуализации и генетического тестирования), большое количество форм проходят под рубрикой «**неизвестная причина**» (по старой терминологии «криптогенная эпилепсия»). Процент неустановленной этиологии колеблется в широком диапазоне от 20% до 64% всех случаев. По данным клинико-эпидемиологического исследования в РФ, фокальная эпилепсия неуточненной этиологии встречалась примерно в 34%

случаев [45]. Процент выявляемости этиологических факторов эпилепсии у детей достоверно выше, чем у взрослых, несмотря на большее их разнообразие [527].

1.2.2. Патогенез эпилепсии

Патогенез эпилепсии не является единым для всех форм заболевания, хотя имеются общие универсальные звенья. Патогенез эпилепсии любого типа включает процесс эпилептогенеза: постепенное развитие судорожной активности и стадию сформировавшейся эпилепсии, причем эпилептогенез может продолжаться и при развившейся эпилепсии (рис. 1).

Рис. 1. Периодизация основных блоков патогенеза приобретенной эпилепсии

Общим признаком, характерным для патогенеза всех форм эпилепсии, является судорожная активность, вызванная пароксизмальными разрядами групп нейронов в результате избыточного возбуждения и/или недостаточного торможения. Возникшая в определенном участке мозга избыточная электрическая активность распространяется в соседние зоны, а также может передаваться к мышцам, вызывая конвульсии. Как правило, распространение возбуждения в подкорковые, таламические, стволовые и спинальные структуры соответствует тонической фазе судорожного приступа, а последующий тормозной импульс из таламуса прерывает тоническую фазу, которая сменяется спорадическими вспышками электрической активности в клонической фазе. В настоящее время единственным приемлемым биомаркером эпилептогенеза следует признать патологические высокочастотные осцилляции [24].

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

Клеточные механизмы генерации избыточного возбуждения при судорожной активности на уровне ионного равновесия включают токи Na⁺ и Ca⁺⁺ в клетки за счет избытка нейромедиаторов глутамата и аспартата и изменения свойств их рецепторов. Недостаточное торможение за счет потока Cl⁻ в клетку и K⁺ из клетки обусловлено недостатком ГАМК или изменением свойств соответствующих рецепторов. К нейронным факторам, регулирующим возбудимость нейронов, относятся тип ионных каналов, их число и распределение на мембране нейрона, посттрансляционные модификации каналов (напр. фосфорилирование), активация систем вторичных посредников, влияющих на функционирование каналов (напр. G-белков), модуляция экспрессии генов ионных каналов. Некоторые формы эпилепсии тесно связаны с каналопатиями, являющимися результатом наследственных мутаций лиганд-зависимых ионных каналов (т. е. ионотропных рецепторов) и потенциалзависимых ионных каналов. Выявлены также типы приобретенной аутоиммунной эпилепсии, связанной с образованием антител против калиевых, натриевых и хлоридных каналов, а также изменением экспрессии каналов после судорог. При этом различные мутации одного и того же гена могут вызывать совершенно разные типы судорог и эпилепсии [23]. К синаптическим факторам, модифицирующим возбудимость нейронов, относятся изменения экспрессии лигандзависимых ионотропных каналов, посттрансляционные изменения в таких каналах, ремоделирование локализации или конфигурации синапсов, изменение синаптических функций щелевых контактов. Несинаптические (внешние) факторы модификации возбудимости нейронов включают

изменения внеклеточных концентраций ионов, изменения внеклеточного пространства, модуляцию метаболизма нейромедиаторов или их захвата клетками глии. Механизмы генерации гипервозбудимости на сетевом уровне включают аксональный спрутинг возбуждающих нейронов, потерю тормозных нейронов, потерю возбуждающих нейронов, осуществляющих контроль тормозных нейронов, изменения импульсной активности нейронов (например при каналопатиях).

К общим признакам патогенеза эпилепсии относится воспаление, которое может быть связано с инфекцией или обусловлено нарушениями иммунной системы. Связь нейровоспаления и патогенеза эпилепсии, в т. ч. его важная роль в период эпилептогенеза, прослежена при различных формах эпилепсии в клинике и эксперименте [25]. Считается, что хронизации воспалительного процесса при эпилепсии способствуют активация микроглии и астроглиоз, сопровождающиеся повреждением нейронов. Одним из триггеров воспаления в ЦНС является повреждение гематоэнцефалического барьера, гематоликворного и ликвороэнцефалического барьеров, а также относительно автономного иммунного барьера мозга. В нейровоспалении и противовоспалительной защите мозга принимает участие система провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, которые могут обладать как про-, так и антиконвульсантной активностью. Дисбаланс цитокиновой системы с преобладанием провоспалительных компонентов (интерлейкина 6, интерлейкина 1 β , фактора некроза α) описан как у пациентов с эпилепсией, так и в различных моделях на животных и связан в первую очередь с активацией микроглии, а затем астроцитов. Активация цитокиновой системы как в количественном, так и в качественном отношении зависит от типа и выраженности судорожной активности, а также периода эпилепсии. Провоспалительные цитокины могут быть вовлечены в развитие гиперсинхронности нейронов и гипервозбудимости головного мозга за счет разных механизмов, в том числе взаимодействия с возбуждающими и тормозными нейромедиаторными системами, системой оксида азота в глиальных клетках и нейронах и сигнальными каскадами, приводящими к нейродегенерации и гибели нейронов. Некоторые из параметров магнитно-резонансной томографии коррелируют с наличием патологических высокочастотных осцилляций, могут косвенно отражать текущий воспалительный процесс в головном мозге и стать возможными биомаркерами эпилептогенеза. Общими патогенетическими механизмами развития эпилепсии, наряду с нейровоспалением и сопутствующим глиозом, являются также дисбаланс активных форм кислорода и окислительный стресс, нарушения систем антиоксидантной защиты (например, системы глутатиона). Дисфункция митохондрий сопровождается избыточной генерацией супероксидного анион-радикала и развитием окислительного повреждения ключевых молекул и клеточных органелл на фоне дефицита энергетических субстратов, в первую очередь аденозинтрифосфата (АТФ).

Медиальная височная эпилепсия (МВЭ), наиболее часто встречающаяся форма эпилепсии, подразумевает эпилептический синдром, при котором судорожная активность возникает из височной доли при активном вовлечении гиппокампа. Именно на МВЭ сфокусирована существенная часть фундаментальных исследований патогенеза эпилепсии, которые включают в первую очередь изучение патологии и патофизиологии гиппокампа при эпилептогенезе [26]. Возможные механизмы отложенного эпилептогенеза активно обсуждаются в рамках нескольких

гипотез. Одна из них, модель киндлинга, предполагает, что повторяющиеся субконвульсивные стимулы, приводящие к последующим электрическим разрядам (afterdischarges), могут в конце концов приводить к развитию спонтанных судорог (эпилепсии). Другая модель рассматривает патофизиологию и изменения сетей гиппокампа при эпилептогенезе. Эта модель непосредственно связана с эпилепсией височной доли, но может быть полезна и для понимания развития других типов эпилепсии. Следует учитывать, что гиппокамп, а именно его зубчатая извилина, является еще и нейрогенной нишей, в которой образование новых нейронов (нейрогенез) продолжается в течение всей жизни. Зубчатая извилина выполняет функцию привратника (фильтра); в норме тормозная иннервация гранулярных клеток доминирует над возбуждающей, что позволяет зубчатой извилине контролировать возбуждение, при этом иннервация тормозных ГАМК-ергических интернейронов гранулярными клетками по механизму отрицательной обратной связи контролирует возбудимость гиппокампа.

Установлено, что при эпилептогенезе существенно усилено образование новых нейронов в зубчатой извилине гиппокампа. Эпилептиформная активность возникает, когда зубчатая извилина не может выполнить свою функцию фильтра возбуждения. Причиной этого может быть формирование аберрантных нервных сетей за счет вызванной нарушенным нейрогенезом реорганизации связей между гранулярными клетками. Предполагается, что именно формирование рекуррентных возбуждающих связей в процессе эпилептогенеза нарушает функцию зубчатой извилины. При этом аномальная интеграция новорожденных гранулярных клеток в гиппокампальные сети происходит за счет прорастания аксонов мшистых волокон, прорастания базальных дендритов в хилус, где они образуют синаптические контакты с мшистыми волокнами, миграции гранулярных клеток в хилус с нарушением морфологии гранулярного слоя. Эти изменения нарушают функционирование гиппокампа, способствуя существованию проэпилептогенных нервных сетей. Нейродегенерация и снижение нейрогенеза гиппокампа являются одним из общих патогенетических механизмов, лежащих в основе эпилептогенеза. Как и при ряде других неврологических и психических заболеваний, эти события тесно связаны с дисрегуляцией нейротрофинов, в частности, нейротрофического фактора мозга (с англ. Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF) [545]. Предполагается, что при лимбическом эпилептогенезе усиленная экспрессия BDNF вносит ключевой вклад в аберрантный нейрогенез и спрутинг мшистых волокон гиппокампа, способствуя тем самым длительной потенциации возбуждающей синаптической трансмиссии [27, 28]. Важно отметить, что на долю МВЭ приходится существенная часть пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, при этом фармакорезистентность является проявлением как общей тяжести заболевания, так и результатом глубокого дисбаланса между многокомпонентной эпилептической и противоэпилептической системами головного мозга. Возможно, в основе фармакорезистентности лежат врожденные или приобретенные изменения активности белков-транспортеров гематоэнцефалического барьера и/или чувствительность молекулярных мишеней противоэпилептических препаратов.

У пациентов с опухолями мозга за счет снижения перфузии в области опухоли и усиления метаболизма возникает гипоксия, вызывающая ацидоз и нарушения окислительного энергетического метаболизма, что приводит к набуханию клеток глии и повреждению

окружающей ткани. Возникающий дисбаланс между возбуждением и торможением приводит к судорожной активности за счет повышенного внеклеточного уровня глутамата до нейротоксических значений. При глиоме эпилептическая активность возникает вне опухоли в районе околоопухолевой границы, где повышен уровень глутамата. Активность рецепторов ГАМК понижена, что также вносит вклад в развитие избыточного возбуждения [29].

Механизмы эпилептогенеза в результате ЧМТ сводятся к вопросу о причинах развития склонности к повторяющимся неспровоцированным судорожным приступам при отсутствии явных патологических провоцирующих факторов в позднем периоде ЧМТ. Первичные повреждения при ЧМТ включают в себя острую клеточную гибель, нарушение гематоэнцефалического барьера; они приводят к деполяризации нейронов, выбросу возбуждающих нейромедиаторов и повышению экстраклеточной концентрации K^+ , а в конечном итоге к гиперсинхронизации нейронов, что проявляется острыми судорожными приступами у животных и, вероятно, у человека [30]. К клеточной гибели приводит острый чрезмерный выброс глутамата и аспартата, вызывающий активацию NMDA-рецепторов, вход Na^+ и Ca^{++} в клетку, выбросу K^+ , апоптоз и некроз нейронов в результате эксайтотоксичности [31]. Вторичное повреждение в результате ЧМТ связано с активацией процессов отложенной клеточной гибели, нейровоспаления, глио- и ангиогенеза. Многие из этих процессов вовлечены в эпилептогенез: гибель нейронов, глиоз, нейровоспаление, нарушение гематоэнцефалического барьера, нарушение возбудимости нейронов, нарушенные ангиогенез и нейрогенез, изменение синаптической пластичности, перестройка нейрональных сетей, изменения экспрессии генов и эпигенетические модификации [32]. Помимо формирования прямого очага повреждения в коре, ЧМТ приводит к дистантной и вторичной гибели нейронов и активации глии в гиппокампе [33], в первую очередь ГАМК-ергических вставочных нейронов хилуса [34]. Нейровоспаление после ЧМТ присутствует как в остром периоде, обуславливая отёк и нейродегенерацию, так и в хроническом периоде [35]. Клеточный субстрат нейровоспаления в остром периоде в основном представлен микроглией, в хроническом большую роль играют астроциты. Синтезируемые иммунными клетками цитокины модифицируют функцию глутамат- и ГАМК-ергических рецепторов, ингибируют захват глутамата астроцитами, нарушают функцию потенциал-зависимых ионных каналов, ведут к повышению экстраклеточной концентрации K^+ , и всё это формирует основу для нейронной гиперсинхронизации [25]. Дальнейшее прогрессирующие изменения в гиппокампе тесно связаны с изменениями нейропластичности: наблюдается спрутинг мшистых волокон в зубчатой извилине гиппокампа формируются новые возбуждающие синапсы на гранулярных клетках, что способствует большей дивергенции возбуждения в гиппокампе, а также самоактивации гранулярных клеток [36, 37]. В результате длительно протекающих структурных и метаболических изменений в гиппокампе в отдалённом периоде ЧМТ наблюдаются прогрессирующие по частоте и выраженности эпилептические приступы на фоне снижении порога возбудимости нейронов [38-40].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1.3.1. Эпидемиология эпилепсии

Более 50 миллионов человек во всем мире страдают эпилепсией [41]. На эпилепсию приходится 13 миллионов лет жизни, скорректированных на инвалидность [42].

Согласно определению Международной противоэпилептической Лиги, наличие активной эпилепсии у пациента подразумевает прием противоэпилептических препаратов либо наличие приступов за последние 2 - 5 лет [43]. Стандартизированная по возрасту распространенность активной эпилепсии в мире по данным на 2016 год составляет 621,5 (540,1 – 737,0) на 100000. Распространенность активной эпилепсии увеличивается с возрастом, достигая максимума к 5 - 9 годам (374,8 [280,1 – 490,0]) и у людей старше 80 лет (545,1 [444,2 – 652,0])[42]. Заболеваемость эпилепсией в разных странах составляет в среднем 67.77 на 100000 человек в год (95% CI 56,69 – 81,03) [44].

По данным единственного российского масштабного клинико-эпидемиологического исследования 517624 человек 14 лет и старше в 14 регионах РФ (0,34% всего населения РФ) стандартизированное по возрасту значение распространенности (European Standard Million) составило 3,40 случая на 1000. Распространенность эпилепсии была выше: в Сибири и на Дальнем Востоке по сравнению с Европейской частью РФ, в сельской местности по сравнению с крупными городами. Возрастная структура заболеваемости отличалась от наблюдаемой в странах Европы и США – значения заболеваемости были ниже в старших возрастных группах[45].

Каждый год регистрируется 125000 смертей больных эпилепсией [46]. Стандартизированные показатели смертности пациентов с эпилепсией в странах с низким и средним уровнем дохода более чем в 2,5 раза, а в странах с высоким уровнем дохода – в 2 - 7 раз - превышают общепопуляционные [47,48].

Преждевременная смертность больных эпилепсией обусловлена в том числе более частой травматизацией и суицидами, а также высоким уровнем соматической и психиатрической коморбидности [49–51].

Особое место среди причин смерти пациентов с эпилепсией занимает SUDEP (sudden unexpected death in epilepsy), или синдром внезапной смерти при эпилепсии, так как частота встречаемости этого синдрома среди молодых людей с эпилепсией, в особенности фармакорезистентной, по разным оценкам в 24 - 27 раз выше, чем в общей популяции [52].

1.3.2. Эпидемиология эпилептического статуса

Критический анализ популяционных исследований в различных регионах земного шара показал высокую вариабельность возникновения эпилептического статуса от 1,29 до 73,7 на 100000

взрослых [53]. По данным большинства исследований, риск развития эпилептического статуса выше у мужчин в сравнении с женщинами, а также у детей и людей старше 60 лет [54].

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

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), к эпилепсии относятся преимущественно коды G40 и G41 [55]:

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

•**G40.1. Локализованная (фокальная, парциальная) структурная эпилепсия и эпилептические синдромы с простыми парциальными приступами.**

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

•**G40.2. Локализованная (фокальная, парциальная) структурная эпилепсия и эпилептические синдромы со сложными парциальными приступами.**

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

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

•**G40.4. Другие виды генерализованной эпилепсии и эпилептических синдромов.** Эпилепсия с миоклоническими абсансами, миоклонико-атоническими приступами. Синдром Леннокса – Гасто. Структурная ранняя миоклоническая энцефалопатия. Синдром Веста;

• **G40.5. Особые эпилептические синдромы.**

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

•**G40.6. Приступы grand mal неуточненные (с приступами petit mal или без них);**

•**G40.7. Приступы petit mal неуточненные без приступов grand mal;**

- G40.8. Другие уточненные формы эпилепсии.

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

- G40.9. Эпилепсия неуточненная;

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

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

- G41.2. Сложный парциальный эпилептический статус;

- G41.8. Другой уточненный эпилептический статус;

- G41.9. Эпилептический статус неуточненный;

- G83.8. Паралич Тодда;

- F80.3. Синдром Ландау – Клеффнера (приобретенная эпилептическая афазия);

- R56.0. Судороги при лихорадке;

- R56.8. Другие и неуточненные судороги;

- P90. Неонатальные судороги (исключено: семейные неонатальные судороги – G40.3).

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Новая классификация эпилепсий МПЭЛ 2017 г. является многоуровневой и предназначена для применения в клинической практике (см. рис. 2) [5].

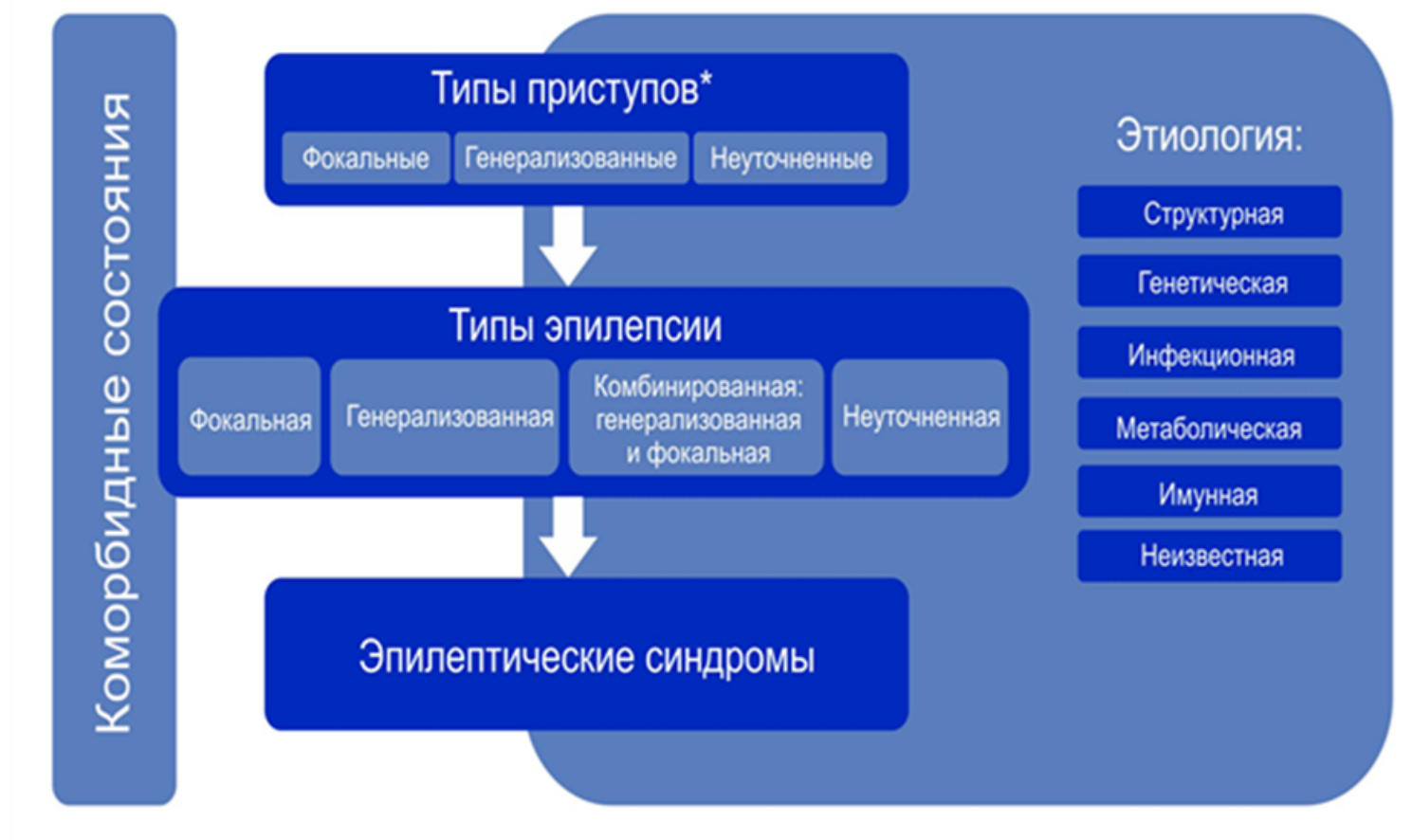


Рис.2. Схема классификации эпилепсий МПЭЛ 2017 г.

Данная классификация базируется на следующих принципах:

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

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

Новая классификация эпилептических приступов, представленная МПЭЛ

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

Рис. 3. Классификация эпилептических приступов МПЭЛ 2017 г.

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

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

На втором этапе (уровне) следует определиться с типом эпилепсии: фокальная, генерализованная или сочетанная фокальная и генерализованная, или неизвестная (unknown). Для генерализованной эпилепсии характерно наличие генерализованной спайк-волновой активности на ЭЭГ, спектр приступов, включая абсансы, миоклонические, атонические, тонические и тонико-клонические приступы. Диагноз ставится на основании клинических проявлений и типичных межприступных разрядов. Фокальные эпилепсии — это эпилепсии с одним или несколькими фокусами, а также эпилепсии с вовлечением одной гемисферы головного мозга. Для них характерен целый спектр клинических проявлений и фокальные эпилептиформные разряды на ЭЭГ. Сочетанные (комбинированные) генерализованные и фокальные эпилепсии — эпилепсии с фокальными и генерализованными типами приступов, при этом на ЭЭГ могут регистрироваться как фокальные, так и генерализованные разряды. Классическим примером такой эпилепсии является синдром Драве. Тип эпилепсии, диагностированный на втором этапе, может стать окончательным диагнозом, если клиницист не имеет возможности перейти к следующему уровню — выявлению эпилептического синдрома (как правило, в той ситуации, когда врач не имеет необходимых методов обследования пациента). В качестве примера приводится довольно распространенная ситуация височно-долевой эпилепсии без изменений на межприступной ЭЭГ. Достаточным в такой ситуации может считаться диагноз «фокальная эпилепсия неизвестной этиологии». Неклассифицированная эпилепсия (unknown) — эпилепсия, при которой невозможно определить, фокальная она или генерализованная, а данные ЭЭГ недоступны или мало информативны. Третий этап (уровень) заключается в установлении эпилептического синдрома. Эпилептический синдром представляет собой совокупность характеристик, включая тип приступа, данные ЭЭГ и нейровизуализации, он часто имеет возрастзависимый характер, провоцирующие факторы, хронозависимость и, в ряде случаев, определенный прогноз. Может отмечаться характерная коморбидность — интеллектуальные и психические нарушения. Синдром также может иметь ассоциированные этиологические, прогностические и терапевтические последствия. Он часто не соответствует этиологии эпилепсии, но определяет тактику лечения и наблюдения за пациентом. Существует достаточно много хорошо описанных эпилептических синдромов (детская абсансная эпилепсия, синдром Веста, синдром Драве и др.), классификация которых находится в разработке. Среди генерализованных эпилепсий выделяется общепризнанная и часто встречающаяся подгруппа — идиопатические генерализованные эпилепсии. К ним относятся детская абсансная, юношеская абсансная, юношеская миоклоническая эпилепсии и эпилепсия с изолированными генерализованными тонико-клоническими приступами. Греческий термин «*ídiós*» переводится как «сам», «свой», «личный» и подразумевает некую генетическую этиологию. Другая выделяемая группа синдромов — возрастзависимые (более точный перевод «самоограничивающиеся» от англ. *self-limited*) фокальные эпилепсии. К ним относятся доброкачественная эпилепсия детства с центротемпоральными спайками (синонимы — возрастзависимая эпилепсия с центротемпоральными спайками, роландическая эпилепсия), синдром Панайотопулоса, (синоним - эпилепсия детства с вегетативными симптомами), синдром Гасто (синоним -детская

затылочная эпилепсия с визуальными симптомами), а также отдельные лобнодолевые, височнодолевые, и теменнодолевые эпилепсии с началом в подростковом и даже во взрослом возрасте. Четвертый этап (уровень) заключается в установлении этиологии эпилепсии. Согласно новой классификации, все эпилепсии делятся на структурные, генетические, инфекционные, метаболические, иммунные и с неизвестной этиологией. Этиологические факторы (факторы риска) подробно изложены в разделе 1.2.1. «Этиология эпилепсии». В дополнении к вышеизложенному следует отметить, что аутоиммунные механизмы, лежащие в основе таких эпилептических синдромов, как, например, синдром Расмуссена, формируют структурную эпилепсию. В свою очередь инфекционные агенты нередко индуцируют аутоиммунные процессы, которые приводят к повреждению мозга с клиническими проявлениями в виде эпилепсии (таким образом, эпилепсия сочетает инфекционную, аутоиммунную и структурную этиологию). Такое наблюдается в ряде приобретенных случаев синдрома Дайка — Давидовфа — Массона (Dyke — Davidoff — Masson syndrome), проявляющегося церебральной гемиатрофией, судорогами, гемипарезом, лицевой асимметрией и трудностями обучения, а также при эпилептическом синдроме, индуцированном фебрильной инфекцией (FIREs – сокращ. от англ. Febrile infection related epilepsy syndrome) или так называемой разрушительной энцефалопатии детей школьного возраста (DESC – сокращ. от англ. Devastating epileptic encephalopathy in school-aged children).

Разрешение эпилепсии

Определение

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

Разрешение эпилепсии свидетельствует о том, что в данный момент времени эпилепсии у пациента нет, но нельзя с уверенностью исключить рецидив приступов в будущем. Риск рецидива зависит от формы эпилепсии, возраста, синдрома, этиологии, лечения и многих других факторов. Известна небольшая частота рецидивов после 5 лет без приступов, но нет данных о частоте рецидивов после 10-летнего бесприступного периода. 10-летний срок ремиссии был выбран в качестве критерия из-за предполагаемого очень низкого риска рецидивов. Более чем 10-летнее отсутствие приступов у пациентов, не получавших лечения последние 5 лет, по мнению экспертов рабочей группы МПЭЛ, свидетельствует об очень низком риске рецидива приступов [3, 481- 483].

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

1.6.1. Клиническая картина основных типов эпилептических приступов.

Дефиниция основных типов эпилептических приступов (ЭП) изложена в разделе **Термины и определения** [1,2, 484, 485].

1.6.2. Клиническая картина структурных фокальных эпилепсий (СФЭ)

Под структурными (симптоматическими) подразумевают формы эпилепсии с верифицированной причиной их развития. Большинство известных СФЭ развиваются на основе структурной аномалии головного мозга, опухолевого, травматического, гипоксически-ишемического, геморрагического или иного повреждения. Среди СФЭ в зависимости от локализации эпилептогенного очага выделяют лимбические (палеокортикальные) с очагом в области эмбриогенетически старых структур височной доли (гиппокампальный комплекс, поясная и зубчатая извилины и др.) и неокортикальные эпилепсии с очагом в области различных отделов новой коры [5]. Установление этиологии СФЭ - неотъемлемая часть адекватной тактики ведения пациента, особенно при решении вопроса о хирургическом лечении.

Особенности клинических проявлений фокальных структурных эпилепсий в раннем детском возрасте

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

В целом, фокальные приступы у детей первых лет жизни часто сопровождаются двусторонними клиническими проявлениями – могут выглядеть как двустороннее тоническое напряжение, как

эпилептический спазм или двусторонний миоклонус. Без видео-ЭЭГ-мониторинга достаточно трудно определиться с точной привязкой эпилептического приступа к определенной доле головного мозга, то есть трудно определить эпилептогенную зону. Возможно, что исключение составляет дополнительная моторная зона коры; приступы, исходящие из нее, выглядят как асимметричное тоническое напряжение по типу позы «фехтовальщика».

Guadalupe Fernandez-Baca Vaca и соавт. в 2018 году на основании ретроспективного анализа видео-ЭЭГ-мониторинга у 1140 пациентов с эпилепсией определили следующие возрастные особенности фокальных приступов у детей в зависимости от возраста [57]. В возрасте от 0 до 3 лет по частоте фокальные приступы уступают генерализованным. Наиболее частым из фокальных является гипомоторный (по классификации 2017 года - не моторный с нарушением осознанности) фокальный приступ (он отмечается примерно у 20% детей первых трех лет жизни с эпилептическими приступами вообще); 50% этих приступов начинаются в затылочной доле, они латерализованы только в 25% всех случаев. У детей этой возрастной группы отсутствуют ауры и редко отмечаются автоматизмы (ороалиментарные автоматизмы с трудом отличаются от неэпилептических явлений в межприступном периоде).

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

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

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

1.6.2.1. Структурная височная (височнодолевая) эпилепсия (СВЭ)

СВЭ – наиболее распространенная (25% всех форм СФЭ), полиэтиологичная, преимущественно структурная фокальная эпилепсия [58], развивающаяся на основе гиппокампального склероза (наиболее часто), фокальных кортикальных дисплазий (ФКД), дизэмбриопластических нейроэпителиальных опухолей (ДНЭТ), нередко ассоциированные со склерозом гиппокампа или ФКД [59]; комбинированные формы до 38% [6]. Более редкие причины - последствия перинатального повреждения, ЧМТ (19,5%) нейроинфекции (10%), лимбический энцефалит [60]. Выделяют две основные клинические формы СВЭ: лимбическую и неокортикальную.

Лимбическая (мезиотемпоральная) височная эпилепсия (МВЭ) - наиболее частая (60% всех СВЭ) и наиболее труднокурабельная форма, часто фармакорезистентная. Возраст дебюта – любой, чаще до 16 лет [7]. Более чем у половины больных дебюту МВЭ за несколько лет предшествуют атипичные фебрильные судороги [58] (характеристика в разделе «Фебрильные судороги»).

Клиника МВЭ [58]. Наиболее характерные типы эпилептических приступов (ЭП):

— ЭП с сенсорным дебютом без расстройства сознания (стар. - изолированная аура). Часто с вегетативно-висцеральными абдоминальными проявлениями «с восходящим эпилептическим ощущением»; реже в форме обонятельных или вкусовых галлюцинаций, сновидных состояний (внезапно возникающие ощущения «снов наяву», грез, с чувством нереальности, ощущения «ранее виденного, слышанного, пережитого» или «никогда не виденного»); состояния деперсонализации (нарушение восприятия собственной личности); аффективных пароксизмов (немотивированное чувство страха, радости, приподнятости, легкости и экстаза);

— фокальные ЭП с моторным дебютом и типичными автоматизмами (стар.: аутомоторные): изолированное выключение (или изменение) сознания без судорог с наличием ороалиментарных или жестовых (на стороне очага) автоматизмов и нередко дистонической установкой кисти на противоположной стороне;

— фокальные ЭП с остановкой активности (стар.: диалептические);

— билатеральные тонико-клонические приступы с локальным сенсорным или моторным началом.

Продолжительность ЭП - от 30 с до 3 мин; частота от единичных в месяц до нескольких раз в сутки. Характерны многообразие и сложность клинических проявлений МВЭ как в структуре самих приступов, так интериктальных непароксизмальных расстройств, среди которых доминируют нарушения познавательных функций (особенно у детей), аффективные расстройства, эпизодические психотические и дисфорические нарушения [6].

Неокортикальная (латеральная) височная эпилепсия встречается реже, дебютирует в любом возрасте. Для нее характерны фокальные ЭП в форме: слуховых (пароксизмальное возникновение ощущения шума, музыки, голосов) или зрительных (пароксизмальное появление сложных ярких панорамных зрительных образов, нередко с элементами воспоминания прошедших событий) галлюцинаций; приступов несистемного головокружения в сочетании с вегетативными проявлениями (бледность кожи, гипергидроз, тахикардия); пароксизмальной сенсорной афазии (при очаге в доминантном полушарии); «височных синкопе» (выключение сознания, обмякание и медленное падение без судорог) [61].

Важная клиническая особенность СВЭ – высокая частота двустороннего повреждения амигдало-гиппокампального комплекса [62], сочетание склероза гиппокампа, ДНЭТ, ФКД у одного больного, отсутствие интериктальных изменений или широкая топография интериктальных ЭЭГ нарушений (особенно у детей), выходящих за пределы височного региона [63], что создает определенные диагностические и тактические трудности.

1.6.2.2. Структурная лобная (лобнодолевая) эпилепсия (СЛЭ)

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

Клиника. Выделяют 3 основные клинические и локализационные формы СЛЭ [64]: моторная, премоторная и префронтальная, определяющих особенности семиотики ЭП [65].

Моторная СЛЭ. ЭП развиваются из очага в области передней центральной извилины (моторная кора) проявляются клоническими судорогами лица, руки, ноги или гемиклоническими пароксизмами, Джексоновским маршем, иногда с последующим развитием паралича Тодда.

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

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

Все ЭП при СЛЭ могут протекать как при сохранном сознании, так и с исключением сознания, часто наблюдается трансформация в билатеральные тонико-клонические приступы (БТКП). Общая характеристика ЭП при СЛЭ: кратковременность (максимум минута), высокая частота жестовых автоматизмов, постуральных и моторных феноменов, серийных судорожных приступов и эпилептического статуса, наличие ингибиторных феноменов (застывание, замирание, внезапное падение), минимальная постиктальная спутанность, серийное циклолептическое течение и преимущественное возникновение в ночное время [6].

СЛЭ часто путают с генерализованными эпилепсиями вследствие персистирования приступов с генерализованным дебютом (псевдоабсансов, миоклонус век с абсансами), быстрой билатеральной синхронизацией возбуждения (на ЭЭГ) и моторной активности [66]. Иктальная ЭЭГ зависит от характера приступов. Наиболее часто констатируется низкоамплитудная быстрая активность в одном из лобных отведений, бифронтально или диффузно (Low Amplitude Fast Activity – LAFA) [67].

Неврологический статус зависит от этиологии СЛЭ. Возможно формирование контралатерального гемипареза, атаксии, тугоподвижность и замедленность мыслительных процессов, признаки лобной психики, у детей - умственная отсталость, трудности обучения [65].

1.6.2.3. Структурная теменная (теменнодолевая) эпилепсия (СТЭ)

СТЭ - наиболее редкая форма в группе СФЭ, обычно структурная, в 1/3 всех случаев – опухолевого генеза [64], реже развивающаяся на основе ФКД, порэнцефалических кист, кортикальных дисплазий, ОНМК и др. Особо выделяют перинатальное ишемическое поражение на границе кровоснабжения ветвей средней и задней мозговых артерий («watershed lesion») с последующим развитием алигиирии в зоне соединения теменной и затылочной долей [69].

Клиника. Дебют СТЭ возможен в любом возрасте. Семиотика ЭП связана с локализацией очага и распространением возбуждения на соседние регионы. Выделяют несколько клинических форм СТЭ (передняя, задняя, нижняя, парацентральная) [65]:

При передней СТЭ ЭП характеризуется в основном сенсорными феноменами (парестезиями, иногда болями или онемением, сенсорным Джексонским маршем в контралатеральных конечностях) – «гемисенсорная» или «сенсомоторная» эпилепсия. Распространение возбуждения на рядом лежащие регионы сопровождается: присоединением зрительных иллюзий (на затылочную долю *при задней СТЭ*); головокружения, вегетативных абдоминальных симптомов, иногда с остановкой активности и автоматизмами (на височную долю *при нижней СТЭ*); моторных клонических феноменов (на моторную кору передней центральной извилины). У детей часто наблюдаются внезапно возникающие тонические билатеральные или аксиальные судороги, которые могут переходить в серии (распространение на лобную долю) [70].

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

нарушением речи при сохранности сознания, метаморфопсий, анозогнозии и аутоагнозии в конечностях.

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

1.6.2.4. Структурная затылочная (затылочнодолевая) эпилепсия (СЗЭ)

СЗЭ – редкая (5% всех эпилептических синдромов) обычно структурная, наиболее часто развивающаяся на основе: ФКД, последствий перинатальных энцефалопатий (затылочная улегирия), окципитальных кальцификатов, сосудистых аномалий (в т.ч. синдром Штурге – Вебера), MELAS-синдрома, опухолей или ОНМК в области затылочных долей. СЗЭ нередко относится к эпилепсиям со смешанной этиологией, генетической и структурной [69].

Заболевание дебютирует в любом возрасте. Иктальные клинические симптомы подразделяются на зрительные нарушения (простые и сложные зрительные галлюцинации, зрительные иллюзии, пароксизмальный амавроз, пароксизмальное сужение полей зрения с появлением скотом), глазодвигательные нарушения (трепетание век, нистагм, девиация глазных яблок в контралатеральную очагу сторону), вегетативные расстройства (головная боль, рвота, побледнение лица, двусторонний миоз) и ассоциативные феномены, связанные с распространением возбуждения на теменную кору (анозогнозия, акалькулия, апраксия, аутоагнозия). Типична высокая частота ЭП, особенно фокальных сенсорных зрительных приступов (стар.: изолированные зрительные ауры), иногда сливающихся в «фуги» или статус фокальных приступов высокой продолжительности (status amavroticus) [65]. Распространение возбуждения из затылочной коры вперед приводит к развитию лобной эпилепсии дополнительной моторной зоны [69]. В этих случаях начало приступа указывает на вовлечение зрительной коры.

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

Иногда СЗЭ необходимо дифференцировать с мигренью и идиопатической фокальной (самоограничивающейся) затылочной эпилепсией, которые имеют сходство клинических проявлений.

На ЭЭГ обнаруживается региональная пик-волновая активность в одном из затылочных отведений, биокципитально, нередко с распространением на теменные и височные отведения или диффузно. В отличие от центротемпоральных спайков, выявляемых на ЭЭГ при идиопатической затылочной эпилепсии, эпилептиформная активность при СЗЭ не исчезает при записи ЭЭГ с открытыми глазами. При массивном структурном дефекте возможно появление продолженного регионального замедления [67]. Данные нейровизуализации зависят от этиологии СЗЭ. СЗЭ взрослых часто имеет серьезный прогноз, фармакорезистентность развивается у трети пациентов [71]. Дети с ФКД затылочной доли, как правило, – кандидаты на хирургическое лечение [72].

1.6.2.5 Синдром (энцефалит) Кожевникова – Расмуссена и эпилепсия Кожевникова

Эпилепсия Кожевникова (ЭК) - отдельная форма эпилепсии, но не нозологически самостоятельное заболевание, полиэтиологичное по своей природе, проявляющееся *симптомокомплексом ЭК*: облигатное наличие постоянного миоклонуса, обычно в сочетании с фокальными моторными, билатеральными судорожными эпилептическими приступами и очаговыми неврологическими симптомами [73]. Симптомокомплекс ЭК встречается при большом количестве различных неврологических заболеваний: энцефалиты (вирусные, энцефалит Кожевникова - Расмуссена, цистицеркоз и другие), инфекционные заболевания головного мозга с масс-эффектом (абсцесс, туберкулома, гумма), травматические, сосудистые (ишемические, геморрагические, венозный тромбоз), опухоли головного мозга, ФКД [74]. В России эпилепсия Кожевникова наиболее часто встречается при клещевом энцефалите и синдроме Кожевникова – Расмуссена.

Синдром (энцефалит) Кожевникова – Расмуссена (СКР) – тяжелое прогрессирующее заболевание головного мозга, подострый прогрессирующий очаговый энцефалит, предположительно аутоиммунной природы (не установлено). Возможные причины [75]: хроническая вирусная инфекция; острая вирусная инфекция, приводящая к локальным иммунным изменениям; аутоиммунный механизм, не связанный с инфекцией. У пациентов с СКР обнаружен повышенный титр антител к глутаматным (GluR3) рецепторам (не имеет диагностического значения) [76]. В соответствии с проектом классификации (2001) [56], СКР относится к группе симптоматической фокальной неокортикальной эпилепсии; по этиологической классификации эпилепсий (2017) [5] – к смешанной форме: иммунной и структурной.

Для СКР характерна клиническая триада: ЭП, двигательные нарушения (центральный гемипарез) и расстройство высших психических функций в сочетании с неуклонно прогрессирующим течением, тяжелой инвалидизацией и возможным летальным исходом. Дебют СКР в широком возрастном диапазоне, чаще – от 1 до 14 лет, с пиком в 5 - 8 лет, описаны случаи дебюта во взрослом возрасте [77]. Обычно заболевание начинается с фокальных моторных или билатеральных судорожных приступов, реже – фокальных приступов с автоматизмами и фокальных не моторных приступов, часто – с эпилептического статуса. Наиболее характерны ЭП, исходящие из моторной коры лобной доли. Выделяют 3 клинических стадии ЭКР [78]:

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

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

3 стадия (стабилизация, в 80% до 3 лет от начала заболевания) – стабилизация или урежение частоты ЭП при одновременном прогрессировании неврологических расстройств. У ¼ детей

присоединяются нейроэндокринные нарушения: ожирение, преждевременное половое развитие [79].

Диагностические критерии СКР на основании European consensus statement [80] состоят из двух частей (А и В), представленных в таблице 3.

Таблица 3. Диагностические критерии СКР на основании European consensus statement

Часть А	1. Клиника. Фокальные эпилептические приступы (с или без эпилепсии Кожевникова) в сочетании с односторонним кортикальным дефицитом. 2. ЭЭГ. Латерализованное по одной гемисфере замедление с эпилептиформной активностью или без нее. ЭЭГ-паттерны, указывающие на фокальный характер приступов. 3. МРТ. Фокальная кортикальная атрофия, локализованная в одной гемисфере, в сочетании хотя бы с одним из двух указанных ниже признаков: гиперинтенсивный сигнал от серого или белого вещества в режимах T2/FLAIR; гиперинтенсивный сигнал или атрофия ипсилатеральной головки хвостатого ядра.
Часть В	1. Клиника. Эпилепсия Кожевникова или нарастающий односторонний кортикальный дефицит. 2. МРТ. Нарастающая (при исследовании в динамике) фокальная кортикальная атрофия, локализованная в одной гемисфере. 3. Гистопатология (биопсия мозга). Критерий подтверждения: признаки энцефалита с преобладанием Т--клеток, активацией микроглии (формирование узелков в большинстве случаев, но не строго обязательно) и реактивным астроглиозом. Критерий исключения: большое количество паренхимальных макрофагов, В-клеток или плазмменных клеток, а также включений частиц вирусов.

Диагноз СКР может быть установлен только при наличии всех 3 критериев части А (первый этап) или любых 2 критериев части В (второй этап). Второй этап включает проведение церебральной биопсии. При установлении диагноза СКР важно обследование пациентов в динамике: сравнение клинических данных, результатов ЭЭГ и МРТ исследования. Прогноз при СКР всегда очень серьезный и определяется своевременностью хирургического лечения, которое позволяет остановить проявления разрушительной фармакорезистентной эпилепсии. Инвалидизация при СКР всегда выражена и обусловлена высокой частотой эпилептических приступов, наличием гемипареза и нарушением высших психических функций [76].

1.6.3. Возрастзависимые (синоним: генетические, самоограничивающиеся, самокупирующиеся) фокальные эпилепсии с началом в детском возрасте. Клиническая картина

Термин самоограничивающиеся эпилепсии означает возрастзависимый их характер с высокой вероятностью спонтанной ремиссии по приступам в определенном возрасте.

1.6.3.1. Возрастзависимая (самоограничивающаяся) эпилепсия с вегетативными приступами (ранее синдром Панайотопулоса)

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

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

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

На межприступной ЭЭГ – на фоне нормальной биоэлектрической активности мультифокальные повторные спайки или комплексы острая-медленная волна высокой амплитуды у 90% детей, разряды могут менять свою локализацию. Наиболее частая локализация - затылочные отведения (в 60% всех случаев). В небольшом проценте случаев могут отмечаться генерализованные разряды и низкоамплитудные спайки. Разряды блокируются открытием глаз, так как имеет место fixation-off sensitivity (рефлекторный феномен ЭЭГ, вызванный устранением зрительной фиксации, которая определяется центральным зрением). Данный феномен чаще встречается при синдромах Панайотопулоса и Гасто, но может отмечаться и при идиопатических генерализованных эпилепсиях. В 10 % всех случаев однократная рутинная ЭЭГ разрядов не выявляет, что служит показанием к проведению ЭЭГ сна.

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

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

1.6.3.2. Возрастзависимая (синоним - самоограничивающаяся) эпилепсия с центротемпоральными спайками (синоним - доброкачественная эпилепсия детства с центротемпоральными спайками или роландическая эпилепсия)

Возрастзависимая (синоним - самоограничивающаяся) эпилепсия с центротемпоральными спайками - эпилепсия раннего школьного возраста с короткими гемифациальными приступами, типичными разрядами на ЭЭГ и спонтанной ремиссией в позднем подростковом возрасте.

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

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

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

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

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

Межприступная ЭЭГ – нормальная биоэлектрическая активность с сохранением архитектуры сна. Высокоамплитудные центротемпоральные спайки или комплексы острая-медленная волна, активируемые во время дремоты и сна. Могут быть как уни-, так и билатеральными, могут фиксироваться и вне центротемпоральной области – в теменной, затылочной и лобной доле. Имеют типичную морфологию с максимальным негативным компонентом в центротемпоральной области (C3/C4 и T3/T4) и максимальным позитивным компонентом в лобных отведениях. Если имеет место стойкое фокальное замедление без центротемпоральных спайков или диффузное замедление, необходимо думать о других эпилептических синдромах.

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

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

1.6.3.3. Детская затылочная эпилепсия со зрительными симптомами (ранее - детская затылочная эпилепсия тип Гасто)

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

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

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

Перинатальный анамнез не отягощен.

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

ЭЭГ – на межприступной ЭЭГ у большинства пациентов на фоне нормальной биоэлектрической активности отмечаются спайки или комплексы спайк-медленная волна в затылочных отведениях. Иногда подобные изменения определяются только во сне. Характерна фоточувствительность по типу «fixation-off» - в 20 - 90%, фотосенситивность - в 15%. В 20 % всех случаев имеет место сочетание спайк-волновой активности с центротемпоральными спайками или генерализованными спайк-волновыми разрядами. На ЭЭГ в начале приступа отмечается уменьшение обычной спайк-волновой активности с последующим внезапным развитием быстрых ритмов низкой амплитуды в затылочных отведениях. В то же время возможно и наличие медленной спайк-волновой активности в момент клоний глазных яблок или приступной слепоты.

MPT головного мозга нормальна.

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

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

1.6.4.1. Фебрильные приступы (ФП). Фебрильные приступы плюс

ФП – эпизоды эпилептических приступов, возникающих в младенческом или детском возрасте во время лихорадки, не связанной с инфекцией. Около 5% детей в общей популяции имеют в анамнезе ФП. Риск трансформации ФП в эпилепсию составляет 2 - 5%, повторяемость – до 40% [81].

При ФП обнаружены различные генные и хромосомные аномалии, в частности, изменения в хромосоме 2q23-24 [82]. Идентифицировано более 20 генов, мутации в которых приводят к возникновению трех групп генетических эпилепсий, дебютирующих с ФП, которые могут иметь как доброкачественное, так и прогрессирующее течение с присоединением очаговой неврологической симптоматики и интеллектуального дефицита. ФП могут наблюдаться у больных с хромосомной патологией, при некоторых наследственных нейродегенеративных

болезнях и моногенных наследственных синдромах. Их следует дифференцировать с нейроинфекциями (менингиты, энцефалиты), а также с тяжелой миоклонической эпилепсией младенчества, при которой ФП долгое время - единственный тип ЭП.

Типичные (простые) ФП - это короткий генерализованный приступ продолжительностью < 15 мин (в большинстве случаев самопроизвольно прекращающийся в течение 2 – 3 мин), не повторяющийся в течение 24 ч, возникающий во время эпизода лихорадки, не вызванный острым заболеванием нервной системы, у ребенка в возрасте от 6 месяцев до 5 лет, без неврологического дефицита. Они дебютируют в возрасте от 6 мес до 5 лет (ср. 20 мес), проявляются ГТКП; реже (10%) – фокальными моторными ЭП с остановкой активности и автоматизмами и «височными синкопе». Их продолжительность обычно не превышает 5 минут. Риск возникновения при наличии ФП у одного из родителей - 20%, у обоих родителей – 55% [81].

Атипичные (сложные) ФП характеризуются следующими проявлениями [74]: возраст дебюта до 6 мес. или после 5 лет; фокальные проявления приступа (версия головы, гемиклонии), либо продолжительным течением более 15 мин, либо множественными последовательно повторяющимися приступами в рамках одного эпизода лихорадки.

При продолжительности приступа более 30 мин говорят о фебрильном эпилептическом статусе. Они имеют место в анамнезе 30% пациентов с резистентными формами эпилепсии; трансформируются в структурную фокальную эпилепсию, чаще в палеокортикальную височную (15% всех случаев).

Описан синдром идиопатической (генетической) генерализованной эпилепсии «*фебрильные судороги плюс*» [83], который наследуется по аутосомно-доминантному типу (локус 19q13.1; натриевая каналопатия), известны и другие его генетические варианты. При этом заболевании ФП возникают в сочетании с другими типами ЭП. Критерии диагноза: дебют от 4 месяцев до 9 лет; частые семейные случаи эпилепсии или ФП; наличие простых (типичных) ФП; облигатный тип приступов – частые генерализованные тонико-клонические судороги, возникающие как при температуре, так и без нее.

Показана возможность наличия при синдроме «фебрильные судороги плюс» не только генерализованных, но и фокальных эпилептических приступов, чаще по типу «роландических» и «затылочных». В связи с этим синдром не является «чисто генерализованной» формой эпилепсии [84]. В настоящее время выделяют следующие фенотипы при ФП.

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

При атипичных ФП возможно наличие очаговых неврологических симптомов, задержки психомоторного развития, причем эти признаки обычно появляются еще до дебюта ФП. При высокой продолжительности ФП и статусе ФП возможно развитие острой церебральной ишемии с гемипарезом. В этом случае речь идет о тяжелом эпилептическом синдроме - «ННЕ» – Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome: эпилепсия с гемиконвульсивными приступами и гемипарезом [85], который является результатом длительных гемиконвульсивных приступов (фокальный эпилептический статус) на фоне гипертермии, вызванной в большинстве случаев экстрацеребральными причинами, и приводящих к развитию отека с исходом в «церебральную гемиатрофию». Синдром ННЕ у детей часто имеет тяжелый прогноз [86]. После длительных ФП с исходом в гемипарез эпилепсия развивается в 75% случаев, часто с тяжелым течением и фармакорезистентностью (у 2/3 пациентов).

1.6.4.2. Эпилепсия с миоклоническими абсансами (синоним - синдром Тассинари)

Эпилепсия с миоклоническими абсансами (ЭМА) - идиопатическая генерализованная форма эпилепсии, которая не является единым заболеванием. Семейные случаи редки. Описана клиника ЭМА при ряде хромосомных и метаболических заболеваний (синдром Ангельмана, патология 12, 15, 20 хромосом). Всем пациентам с ЭМА необходимо проводить углубленные генетические исследования: хромосомный микроматричный анализ, панель наследственные эпилепсии [87].

Диагностические критерии [88]. Дебют ЭМА от 1 до 12 лет (средний – 7 лет) с миоклонических абсансов, реже с ГТКП (30%) с последующим присоединением абсансов; в 10% случаев предшествуют ФП.

«Ядро клинической картины» ЭМА - типичные сложные абсансы с массивным миоклоническим компонентом в мышцах плечевого пояса и рук, носящие ритмичный билатерально-синхронный и симметричный характер. У большинства пациентов отмечаются короткие серийные кивки головой, синхронно с подергиваниями плеч и рук. Также могут вовлекаться мышцы ног, мимическая мускулатура (подбородок и губы). Миоклонии век крайне нехарактерны. При этом может наблюдаться легкий наклон туловища и головы вперед (пропульсия), отведение и приподнимание плеч (тонический компонент). Уровень сознания в течение абсанса нарушен, может варьировать от полного отсутствия реакции до частичного, когда пациент может односложно отвечать на вопросы (тестируется с использованием математических подсчетов). Приступы могут сопровождаться остановкой дыхания и упусканием мочи. Пациент в вертикальном положении обычно не падает (есть исключения). В части случаев могут наблюдаться асимметричные проявления. Характерна высокая частота (десятки и сотни в сутки) и продолжительность серий приступов (10 - 60 с); в 20% случаев по утрам возникает статус абсансов («пик-волновой ступор»), в 50% - абсансы сочетаются с ГТКП, обычно при пробуждении.

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

На ЭЭГ основная активность фона сохранна. Основной ЭЭГ-паттерн – продолженные высокосинхронизированные разряды комплексов пик и полипик-волна 3 Гц. Эпилептиформная

активность и миоклонус легко провоцируется гипервентиляцией. Возможны региональные эпилептиформные паттерны в сочетании с генерализованными (15%) и диффузная кортикальная субатрофия при нейровизуализации (20%). В диагностике важна полиграфическая запись: видео-ЭЭГ-мониторинг в комбинации с электромиографией [83]. Миоклонии могут быть редуцированного характера и регистрироваться только с использованием миографических электродов, наложенных на дельтовидные мышцы, что показывает целесообразность более частого использования полиграфической записи, особенно при абсансной эпилепсии.

Критерии постановки диагноза синдрома:

- абсансы с ритмичными билатеральными миоклониями выраженной интенсивности.
- билатеральные ритмичные синхронные симметричные 3-Гц спайк-волны (паттерн типичного абсанса).
- миоклонические паттерны по ЭМГ-каналу при полиграфической ЭЭГ записи, накладывающиеся на постепенно нарастающее тоническое напряжение в руках.

Практически у всех пациентов с ЭМА возможно достижение хорошего контроля над ЭП, но только у трети – ремиссии [89]. Инвалидизация определяется частотой приступов (особенно – ГСП) и выраженностью когнитивных нарушений. *Продолжительность течения эпилепсии:* в 60% случаях МА наблюдаются в среднем около 10 лет, после чего приступы имеют тенденцию к самоограничению (в течение еще 5 лет).

1.6.4.3. Эпилепсия с миоклонико-атоническими приступами (синдром Доозе)

Эпилепсия с миоклонико-атоническими приступами (МАЭ) - идиопатическая генерализованная форма эпилепсии, не является единым заболеванием, представляет собой клинко–электроэнцефалографический симптомокомплекс, имеющий, как генетическую (чаще), так и структурную этиологию. Семейные случаи заболевания редки. Нормальное развитие детей до

момента дебюта приступов и отчетливое когнитивное снижение после их дебюта сближают ЭМА с эпилептическими энцефалопатиями [90, 91].

Диагностические критерии [92]. Дебютирует МАЭ - от 1 до 5 лет с ГТКП (75%), возникающих в любое время суток. В 10% случаев предшествуют ФП. Типичные для МАЭ миоклонические и миоклонически-атонические приступы присоединяются обычно только после 3 - 4 лет и проявляются короткими, молниеносными, обычно асинхронными и аритмичными подергиваниями в проксимальных отделах ног и рук. Характерно появление миоклонических «кивков», при которых ребенок совершает короткое кивательное движение с легкой пропульсией туловища и приподниманием плеч («активные кивки»). Нередко приступы возникают многократно в течение одной минуты или даже постоянно, особенно – после пробуждения (эпилептический статус). При миоклониях в мышцах ног возникают каскадные приседания с внезапным падением на колени или ягодицы. При этом сознание сохранно. У 60 - 90% детей наблюдаются типичные абсансы, а также абсансы с миоклоническим компонентом. Частота абсансов высокая, с максимумом в утренние часы.

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

На ЭЭГ основная активность фона сохранна. Главный ЭЭГ-паттерн – короткие генерализованные разряды пик и полипик-волновой активности интериктально и иктально. Возможно появление и региональной пик-волновой активности [93]. МРТ в большинстве случаев - норма.

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

Присоединение фокальных приступов значительно ухудшает прогноз [92]. Возможны трудности обучения, связанные с высокой частотой приступов [92].

1.6.4.4. Детская абсансная эпилепсия (ДАЭ)

ДАЭ - идиопатическая (генетическая) генерализованная эпилепсия (ИГЭ) с полигенным наследованием, дебютом в детском возрасте, проявляющаяся абсансами (основной вид приступов) и специфическим паттерном ЭЭГ – генерализованная пик-волновая активность частотой 3Гц [94].

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

Клиническими критериями исключения диагноза ДАЭ являются [95]: одновременное наличие в клинической картине абсансов и ГТКП; неполное нарушение сознания или сохранность сознания в момент приступа; выраженные миоклонии век, единичные или неритмичные миоклонии головы, туловища или конечностей во время абсанса.

Дифференцировать ДАЭ необходимо с другими формами абсансных эпилепсий: юношеская абсансная эпилепсия, миоклонус век с абсансами (синдром Дживонса), синдром Тассинари

(ЭМА), типичными абсансами в структуре СФЭ.

Прогноз. ДАЭ относят к возрастзависимым формам эпилепсии с благоприятным прогнозом в абсолютном большинстве случаев. Средняя продолжительность течения абсансов при ДАЭ составляет 6,6 лет. Обычно абсансы исчезают в возрасте 10 – 14 лет. Их исчезновение не всегда означает выздоровление от эпилепсии, в пубертате возможно возникновение ГСП. В 6% всех случаев ДАЭ абсансы сохраняются и во взрослом возрасте, становясь редкими, или возникая на фоне провокации (недосыпание, менструация). При адекватном лечении наступает устойчивая ремиссия. Позднее назначение терапии и неадекватное лечение могут быть причинами терапевтической резистентности [95, 96].

1.6.4.5. Электrokлинические синдромы детства (кроме генетических фокальных эпилепсий и эпилептических энцефалопатий) (таб. 4)

Таблица 4. Электrokлинические синдромы детства

Синдром	Краткая клиническая характеристика	Лабораторная диагностика
Возрастзависимая (семейная) неонатальная эпилепсия (синоним -доброкачественные семейные и несемейные неонатальные судороги)	Начало приступов с 4 - 7 дня жизни, прекращение приступов после 4 - 6 месяца (чаще к 6 неделе) жизни; у отдельных пациентов они остаются и дольше. Приступы, как правило, гемиклонии, захватывающие лицо и конечности, могут менять латерализацию. Другими симптомами могут быть тоническое напряжение, вокализация, вегетативные симптомы и/или автоматизмы. Приступы короткие (до 3 минут). У трети пациентов в момент приступа – цианоз и апноэ. Характерны кластеры коротких приступов в течение часов и дней. Неврологический статус нормальный. Развитие детей не страдает, у некоторых пациентов потом отмечаются трудности обучения.	Наиболее часто обнаруживаются мутации в гене KCNQ2 , реже в гене KCNQ3 . Межприступная ЭЭГ – либо нормальная (10% случаев), либо фокальные и мультифокальные изменения. Паттерн «thetapointualternant» у части пациентов. МРТ головного мозга – норма
Возрастзависимая (семейная) инфантильная эпилепсия (синоним -доброкачественные семейные и несемейные судороги младенчества)	Начало приступов в младенческом возрасте (от 3 до 20 месяцев с пиком в 6 месяцев), они могут быть частыми и не очень хорошо поддаются лечению, но потом спонтанно проходят (как правило, в течение 1 года с момента начала). Семейные случаи имеют аутосомно-доминантный тип наследования. Приступы носят фокальный характер с остановкой деятельности, нарушением осознанности, автоматизмами, поворотом головы и глаз в сторону и клоническими сокращениями. Часты гемиклонии или эволюция в билатеральный тонико-клонический приступ. Приступы короткие, но частые 5 - 10 в день, особенно в первые 1 - 3 дня. Приступы прекращаются, но через 1 - 3 месяца может быть рецидив. Небольшой процент пациентов имеют приступы в более старшем возрасте. Развитие ребенка при этом не страдает. Неврологический статус нормален. У некоторых пациентов (с мутацией в гене PRRT2) может в дальнейшем развиться пароксизмальная кинезиогенная дискинезия.	В 90% всех случаев находят мутацию в гене PRRT2 . Кроме того, описаны мутации в SCN2A , KCNQ2 и KCNQ3 , SCN2A . Межприступная ЭЭГ как правило нормальная. Описан вариант со спайками по средней линии в медленном сне. МРТ головного мозга – норма.

Синдром	Краткая клиническая характеристика	Лабораторная диагностика
Спектр генетической эпилепсии с фебрильными судорогами плюс, включая фебрильные судороги плюс	Отличаются друг от друга наличием семейного анамнеза. Тип наследования при эпилепсии аутосомно-доминантный с неполной пенетрантностью, возможен сложный тип наследования. Эти синдромы обычно начинаются с фебрильных судорог в возрасте от 6 мес. до 6 лет. Фебрильных судорог бывает несколько, и они могут развиваться и после 6 лет. К пубертатному возрасту, как правило, проходят. Могут встречаться афебрильные судороги как фокальные, так и генерализованные – тонико-клонические, атонические, миоклонические, миоклонико-атонические или абсансы. Неврологический статус, как правило, нормален, и развитие детей не страдает.	С этой эпилепсией ассоциированы мутации в генах: SCN1A , SCN1B , GABRG2 и PCDH19 . Межприступная ЭЭГ либо нормальная, либо отмечается генерализованная спайк-волновая активность. МРТ головного мозга - норма
Эпилепсия с миоклонией век (ранее синдром Дживонса)	Сложный/полигенный тип наследования. Частая семейная отягощенность по эпилепсии (в 40 - 80% всех случаев). Начало приступов в возрасте от 2 до 14 лет (пик 6 - 8 лет). Чаще встречается у девочек (2 : 1). Приступы в виде коротких, повторных, часто ритмичных миоклоний век с одновременным подведением глаз вверх и запрокидыванием головы назад. Приступы короткие (менее 6 секунд), частые (много раз в день) и фармакорезистентные. Миоклонии век провоцируются закрытием глаз. Все пациенты фотосенситивны, и приступы часто провоцируются, например, когда пациенты выходят из относительной темноты на яркий свет. Примерно в 20% случаев отмечается статус миоклоний век с негрубым нарушением осознанности и ответных реакций. Миоклонии век могут быть на фоне сохранной осознанности или с ее нарушением, могут ассоциироваться с абсансами. Если абсанс с миоклонией век развивается, то нарушение осознанности, как правило, неполное. В 10% могут отмечаться фебрильные приступы, редко и преимущественно у взрослых – генерализованные тонико-клонические приступы (часто не спонтанные, а спровоцированные депривацией сна, приемом алкоголя или фотостимуляцией). Неврологический статус нормален. Развитие детей и их когнитивные функции, как правило, не страдают, но описаны отдельные пациенты с пограничным интеллектом, а также с умственной отсталостью.	Приступная ЭЭГ: генерализованная активность спайк-полиспайк-медленная волна высокой амплитуды с частотой 3 - 6 Гц. Клинические события и разряды на ЭЭГ прекращаются в полной темноте. Межприступная ЭЭГ – короткие вспышки быстрых (3 - 6 Гц) генерализованных комплексов полиспайк-медленная волна. Закрытие глаз и фотостимуляция провоцируют разряды и часто вызывают миоклонии век с абсансом или без него. Разряд в ответ на фотостимуляцию по мере взросления становится меньше. Во сне разрядов становится меньше, и они фрагментированы. МРТ головного мозга - норма

1.6.4.6. Энцефалопатии развития и эпилептические

Эпилептическая энцефалопатия - состояние, при котором эпилептиформная активность на электроэнцефалограмме вносит свой вклад в когнитивные и поведенческие нарушения. При этом глобальный или избирательный дефекты могут нарастать со временем. По тяжести проявлений эпилептические энцефалопатии представляют собой спектр состояний и могут наблюдаться при любой эпилепсии и в любом возрасте, но чаще они дебютируют в детском возрасте. Синдромы, относящиеся к эпилептическим энцефалопатиям, могут быть как генетическими (моногенные случаи синдрома инфантильных спазмов, синдром Драве и др.), так и приобретенными (например, тот же синдром Веста, но в результате гипоксически-ишемической энцефалопатии новорожденных). Многие эпилептические энцефалопатии сопровождаются «массивной» эпилептиформной активностью на ЭЭГ, и уменьшение этой

активности может привести к улучшению развития ребенка [5]. Под «массивной» эпилептиформной активностью подразумевается наличие частых эпилептиформных разрядов. Характер межприступной активности зависит от возраста пациента. На первом - втором году жизни – это ЭЭГ паттерны «вспышки-подавления», классической и модифицированной гипсаритмии, мультифокальной активности. Позже это может быть продолженная спайк-волновая активность сна (синоним электрический эпилептический статус сна) или медленные спайк-волновые разряды бодрствования, активирующиеся во время сна и во сне больше, чем в бодрствовании, имеющие тенденцию к билатеральной синхронизации, свойственные синдрому Леннокса - Гасто. Массивная эпилептиформная активность отмечается не у всех пациентов с эпилептическими энцефалопатиями (может появляться по мере прогрессирования болезни, например, при синдроме Драве).

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

К классическим эпилептическим энцефалопатиям относят следующие [97]:

- Синдром Отахара.
- Злокачественная эпилепсия детства с мигрирующими парциальными судорогами.
- Ранняя миоклоническая энцефалопатия.
- Синдром Веста.
- Синдром Леннокса - Гасто.
- Синдром Доозе.

· Синдром Драве.

· Синдром Ландау - Клеффнера.

· Синдромы с продолженной спайк-волновой активностью во сне (кроме синдрома Ландау - Клеффнера).

· Миоклонический статус непрогрессирующих энцефалопатий.

Термин «Энцефалопатия развития и эпилептическая (сокращ. DDE) возник из понимания того факта, что не только эпилепсия вызывает нарушения развития и расстройства аутистического спектра, но и мутация сама по себе (при моногенных энцефалопатиях, а они часто являются их причиной) обуславливает эти нарушения [98].

Ниже приведена краткая клиническая характеристика классических эпилептических энцефалопатий (таб. 5) [99, 100]. В настоящий момент ILAE объединяет синдром Отахара и раннюю миоклоническую эпилепсию в общий эпилептический синдром – Раннюю инфантильную энцефалопатию развития и эпилептическую.

Таблица 5. Клиническая характеристика эпилептических энцефалопатий

Синдром	Краткая клиническая характеристика
Синдром Отахара	Синоним - ранняя инфантильная эпилептическая энцефалопатия – синдром с частыми рефрактерными приступами и тяжелой ранней энцефалопатией, которая приводит к сокращению продолжительности жизни и задержке развития. Доминируют тонические приступы; миоклонические приступы редки. Начало в первые месяцы жизни (1 - 3 мес). Перинатальный анамнез не отягощен. Неврологический статус соответствует этиологии синдрома, и задержка развития может предшествовать приступам. Характерна тяжелая степень психомоторного отставания с регрессом развития или без него. Возможна эволюция в синдромы Веста или Леннокса - Гасто. По этиологии синдром пересекается с ранней миоклонической энцефалопатией, и он может быть вызван структурным повреждением мозга, иметь моногенные причины (мутации в генах <i>STXBP1</i> , <i>SLC25A22</i> , <i>CDKL5</i> , <i>ARX</i> , <i>SPTAN1</i> , <i>PCDH19</i> , <i>KCNQ2</i> , <i>SCN2A</i> и др), а также метаболическую этиологию (митохондриальные болезни, некетоническая гиперглицинемия, расстройства обмена пиридоксина/пиридоксаль-5 фосфата и др.)

Синдром	Краткая клиническая характеристика
Эпилепсия младенчества с мигрирующими фокальными судорогами (синоним-злокачественная эпилепсия детства с мигрирующими парциальными судорогами)	Синдром с рефрактерными приступами с началом в первый год жизни ребенка и с ассоциированной с ними тяжелой энцефалопатией. Фокальные приступы возникают независимо в обоих полушариях головного мозга, они могут мигрировать из одной области в другую случайным образом. Приступы часто длительные с эпизодами статусов. Прогноз неблагоприятный – с уменьшением продолжительности жизни и тяжелым неврологическим дефицитом. Более мягкое течение описано у отдельных пациентов. Может вызываться мутациями в генах <i>KCN11</i>, <i>SCN1A</i>, <i>SCN2A</i>, <i>PLCB1</i>, <i>TBC1D24</i> и <i>CHD2</i>, но в большинстве случаев этиология остается неизвестной.
Ранняя миоклоническая энцефалопатия	Синдром с частыми рефрактерными приступами и тяжелой ранней энцефалопатией, которая приводит к сокращению продолжительности жизни и задержке развития. Доминируют миоклонии (в этом отличие от синдрома Отахара). Начало приступов в первые два месяца жизни (более, чем в половине всех случаев до 10 дня жизни). Перинатальный анамнез не отягощен. Задержка развития может отмечаться как до начала приступов, так и появляться потом. В целом характерна тяжелая степень психомоторного отставания с регрессом развития или без него. Этиология – см. синдром Отахара. Из моногенных причин – мутации в <i>ErbB4</i>.
Синдром инфантильных спазмов (ранее синдром Веста)	Для синдрома характерно развитие эпилептических спазмов, чаще всего в первый год жизни ребенка. Обычно приступы сопровождаются глобальной задержкой развития с регрессом или без него. Спазмы начинаются в возрасте от 3 до 12 мес, иногда и позже. Младенец до начала спазмов может быть здоров или иметь неврологический дефицит, обусловленный структурным повреждением головного мозга. Синдром может эволюционировать из синдрома Отахара или других (преимущественно фокальных) эпилепсий с ранним началом (типичные для синдрома Веста клинические и ЭЭГ характеристика развиваются после 3 - 4 месяца жизни). Несколько чаще развивается у мальчиков. Как правило, глобальная задержка развития с регрессом или без него отмечается с началом эпилептических спазмов. Изредка встречаются пациенты с нормальным развитием. Этиология разнообразна: структурные изменения мозга пре- и перинатального происхождения (гипоксически-ишемическая энцефалопатия, инсульты, инфекции). Частой причиной являются туберозный склероз, синдром Айкарди и лиссэнцефалия. Необходимо исключить хромосомные anomalies – синдром Дауна и Миллера - Диккера, моногенные причины (мутации в генах <i>ARX</i>, <i>CDKL5</i>, <i>SPTAN1</i>, <i>STXBP1</i> и др.), а также врожденные дефекты метаболизма.
Синдром Леннокса - Гасто	Синдром характеризуется наличием нескольких типов приступов (наиболее характерны тонические приступы во сне, также отмечаются атипичные абсансы и атонические приступы), когнитивными и поведенческими нарушениями и диффузной медленной спайк-волновой активностью с пробегами быстрой активности на ЭЭГ. Начало приступов в возрасте от 1 до 7 лет (пик 3 - 5 лет). До появления приступов развитие ребенка может не страдать, или его неврологический статус может соответствовать врожденному или приобретенному структурному дефекту головного мозга. Характерен дефицит когнитивных функций, хотя иногда встречаются дети с нормальным интеллектом. Как правило, все-таки характерна стагнация развития или его регресс после начала приступов. От 10 до 30% всех случаев представляют собой эволюцию из синдромов Веста и Отахара. 70% случаев связаны со структурными изменениями в головном мозге, в то же время моногенные спорадические мутации, по всей видимости, вызывают другие случаи без явной этиологии.
Синдром Драве	Синоним (исторический) - тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества. Для синдрома характерно начало в первый год жизни: у ребенка с нормальным развитием появляются длительные фебрильные и афебрильные фокальные (обычно гемиклонические) приступы, а также генерализованные тонико-клонические приступы. В возрасте от 1 до 4-х лет возможно также появление миоклоний и атипичных абсансов. Приступы обычно резистентны к терапии, и, начиная со второго года жизни, у ребенка развиваются когнитивные нарушения и нарушения поведения. Первые приступы развиваются с возраста 6 месяцев, у большинства – до 1,5 лет. Перинатальный анамнез не отягощен. Фебрильный характер первого приступа отмечается у 60%. Вакцинация может служить неспецифическим триггером синдрома, приступы в этом случае могут начаться раньше, но вакцинация не влияет на конечный исход заболевания. Фебрильная провокация приступов может сохраняться всю жизнь пациента. Неврологический статус в начале заболевания нормальный, со временем могут развиваться атаксия и пирамидные симптомы. На первом году жизни развитие детей, как правило, нормальное с последующим плато или регрессом развития. В 75 % всех случаев находят мутацию в гене <i>SCN1A</i>(в 95% мутации спорадические), кодирующем натриевые каналы. Другие гены синдрома Драве - <i>GABARG2</i>, <i>SCN1B</i>, <i>SCN2A</i>. Драве-подобный фенотип описан и при мутациях в генах <i>PCDH19</i> и <i>SCN8A</i>.
Синдром Ландау - Клеффнера	Для синдрома характерно подострое начало приобретенной афазии у ребенка с нормальным предыдущим речевым развитием и нормальными когнитивными функциями. Приступы отмечаются не у всех пациентов, и если имеют место, то не частые. Тем не менее, существует высокий риск значительного резидуального речевого дефекта. Первые симптомы развиваются в возрасте от 2 до 8 лет (пик 5 - 7 лет), изредка - позже. Начальными проявлениями могут быть как афазия (40%), так и эпилептические приступы. Афазия развивается после приобретенной вербальной слуховой агнозии. Дети сначала перестают понимать обращенную речь, а потом страдает и моторная составляющая речи. Существует задержка с диагностикой, так как у детей подозревают наличие глухоты, мутизма или аутизма. Неврологический статус нормален, но в дополнение к речевым нарушениям имеются расстройства поведения (дефицит внимания, гиперактивность, агрессивность) и когнитивных функций, а также психиатрические симптомы. Речевые нарушения текут волнообразно с периодами обострений. Эпилептические приступы и изменения ЭЭГ, как правило, с возрастом проходят, но резидуальный речевой дефицит остается у большинства пациентов (в 80% всех случаев), и он может иметь серьезный характер (особенно при раннем начале синдрома).

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

Кроме классических энцефалопатий существует достаточно большое количество тяжелых эпилепсий раннего детства, не укладывающихся клинически и/или энцефалографически в жесткие рамки выше указанных синдромов. Многие из них начинаются в первые полтора года жизни ребенка и являются генетически детерминированными моногенными заболеваниями (см. раздел Генетика эпилепсии). Эта группа носила название «ранних эпилептических энцефалопатий». Термин «Ранняя эпилептическая энцефалопатия» (сокр. англ. EIEE) заимствован из OMIM [101]. На начало 2021 года OMIM насчитывает 88 моногенных ранних эпилептических энцефалопатий. Номер соответствует порядку описания: EIEE1X-сцепленный синдром Веста, обусловленный мутацией в гене *ARX*, был описан первым. Например, EIEE6 – синдром Драве, обусловленный мутацией в гене *SCN1A*. В настоящий момент термин «Ранняя эпилептическая энцефалопатия» (сокр. англ. EIEE) заменен на «Энцефалопатия развития и эпилептическая» (сокр. англ. DEE).

Гены, отвечающие за развитие генетических эпилептических энцефалопатий, регулируют ионные каналы (*SCN2A*, *SCN8A*, *KCNQ2*, *KCNT1*, *KCNA2*), синаптические белки (*STXBP1*), экспрессию генов (*CDKL5*), изменения белка и его считывание (*PIGA*), стабилизацию мембран/внутриклеточные реакции (*SPTAN1*) [102]. Большинство мутаций в генах, вызывающих эпилептические энцефалопатии, являются мутациями «*de novo*». В то же время может встречаться соматический мозаицизм (в 8,5% всех эпилептических энцефалопатий) и аутосомно-рецессивный тип наследования. Для энцефалопатий развития и эпилептических энцефалопатий характерен клинический полиморфизм: мутации в одном гене могут вызывать разные фенотипы (мутации в гене *KCNT1* могут вызывать как злокачественную эпилепсию детства с мигрирующими парциальными судорогами, так и аутосомно-доминантную гипермоторную эпилепсию сна), а также полиморфизм генетический: один и тот же эпилептический синдром может быть обусловлен изменениями в разных генах.

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

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

Проект классификации 2001 года объединяет 3 синдрома идиопатической генерализованной эпилепсии (ИГЭ) с дебютом в подростковом возрасте (юношеская абсансная эпилепсия, эпилепсия с изолированными ГСП и юношеская миоклоническая эпилепсия) в одну подгруппу – ИГЭ с вариабельным фенотипом. Согласно новой этиологической классификации эпилепсий, все эти формы относятся к генетическим [5]. Все формы ИГЭ объединяет полиморфный тип наследования, возможность клинической трансформации одной формы в другую, в том числе под воздействием терапии. Важно, что для разных форм ИГЭ характерны свои особенности клиники, диагностики и терапии.

1.6.5.1. Юношеская абсансная эпилепсия (ЮАЭ)

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

Диагностические критерии [103]. Дебют абсансов при ЮАЭ варьирует от 9 до 21 года, в среднем, 12,5 лет. У 75% пациентов приступы начинаются в сравнительно коротком временном промежутке: 9 - 13 лет. Характерно преобладание простых абсансов с частотой 1 приступ в 2 - 3 дня или реже. Средняя продолжительность приступов при ЮАЭ составляет около 6 сек. Именно при ЮАЭ нередко возникают «фантомные абсансы» - короткие приступы, которые не замечают ни пациенты, ни их окружающие, и которые выявляются только при видео-ЭЭГ-мониторинге с проведением специальных проб (чтение или счет, ритмичное постукивание рукой, прекращающиеся во время приступа).

Важная особенность ЮАЭ - дебют с ГСП (до 40% случаев) и высокая частота наличия ГСП в структуре заболевания (65 - 90%). Характерно их персистирования «вокруг сна» (при засыпании или пробуждении, 75%) [104]. ГСП характеризуются короткими нечастыми тонико-клоническими судорогами, возникающими обычно при пробуждении. Гипервентиляция редко провоцирует возникновение абсансов, а ГСП в 30% случаев возникают после депривации сна. Возможно возникновение абсансов с миоклоническим компонентом (23%) в виде миоклонуса век, периорального миоклонуса и др.

Изменений в неврологическом и когнитивном статусе у пациентов с ЮАЭ обычно не наблюдается. При ЭЭГ исследовании основная активность фона нормальна. В фоновой записи появляются короткие разряды генерализованных быстрых комплексов пик-, полипик-волна. Возможна провокация эпилептиформной активности при РФС (фотосенситивность) и закрывании глаз (скотосенситивность). Региональные изменения на ЭЭГ встречаются при ЮАЭ достаточно часто (70,2%), при этом приблизительно с равной частотой выявляются региональное замедление и региональная эпилептиформная активность, что часто служит причиной неверного диагноза и соответственно – назначения неадекватной терапии. Результаты МРТ в норме. Прогноз [104]. При точной диагностике и применении адекватной терапии практически у всех пациентов удастся добиться хорошего контроля над абсансами. Полная терапевтическая ремиссия достигается в 65% случаев. Прогноз ухудшается при начале заболевания с ГСП и высокой частоте судорожных приступов.

1.6.5.2. Юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ) – синдром Янца

ЮМЭ - идиопатическая (генетическая) генерализованная форма эпилепсии, дебютирующая в подростковом и взрослом возрасте и широко представленная в популяции больных эпилепсией

(2,8 – 11,9% всех эпилепсий и 26,7% ИГЭ) [94]. На сегодняшний день идентифицировано 6 генов (*GABRA1*, *GABRD*, *EFHC1*, *BRD2*, *CASR* и *ICK*), определяющих предрасположенность к ЮМЭ, все они, за исключением *BRD2*, являются аутосомно-доминантными. Предполагается двухлокусная генетическая модель заболевания, причем один из генов локализуется на коротком плече хромосомы 6. Среди родственников больных ЮМЭ нередки случаи ИГЭ с вариабельным фенотипом и генерализованных эпилептиформных ЭЭГ- паттернов при отсутствии приступов. Выделено 4 фенотипа ЮМЭ [87]: I - классический (72%); II – ДАЭ с трансформацией в ЮМЭ (18%); III – ЮМЭ с абсансами (7%); IV – ЮМЭ с атоническими приступами (3%).

Важно наличие при ЮМЭ многочисленных фокальных клинических и ЭЭГ признаков и признаков лобной дисфункции (выраженная эмоциональная лабильность, признаки невротического развития личности) в неврологическом статусе, что получило объяснение в концепции морфофункциональной дисфункции, развивающейся на основе обнаруженных множественных генетически обусловленных микроструктурных аномалий в лобных, теменных, подкорковых, таламических и других отделах при этом заболевании [106]. Эта особенность является основной причиной частой ошибочной диагностики лобной эпилепсии при ЮМЭ.

Клиника. Кардинальный симптом ЮМЭ – эпилептический миоклонус. Примечательно, что более чем в 90% случаев ЮМЭ правильный диагноз не устанавливается, в основном в связи с игнорированием миоклонических приступов (МП) [107]. МП - молниеносные подергивания различных групп мышц, чаще двухсторонние; симметричные, единичные или множественные, меняющиеся по амплитуде; нередко возникающие в виде серии залпов. Локализуются МП, главным образом, в плечевом поясе и руках, преимущественно, в разгибательных группах мышц. В начале заболевания у отдельных больных МП могут носить отчетливый асимметричный и асинхронный характер. У 30% пациентов МП захватывают мышцы ног, при этом возникают падения: миоклонико-атонические приступы. Сознание во время МП сохранено. В 90% случаев МП сочетаются с ГСП пробуждения и в 30% — с короткими абсансами. ГСП нередко начинаются с МП, переходящих в клоническую фазу, такие приступы были названы миоклонико-тонико-клоническими [108], они впервые включены в классификацию ЭП в 2017 г [5].

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

После выполнения этого обязательного критерия могут быть созданы две диагностические группы: более узкая и более широкая [109]. Критерии класса I включают: (1) МП без потери сознания, возникающие исключительно в течение двух часов или до двух часов после пробуждения; (2) ЭЭГ с нормальным фоном и типичными иктальными генерализованными полиспайками большой амплитуды и медленными волнами, сопровождающими МП; (3) нормальный интеллект и (4) возраст начала от 10 до 25 лет.

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

Важнейшие провоцирующие ЭП факторы при ЮМЭ — депривация сна и внезапное насильственное пробуждение. У некоторых пациентов МП возникают исключительно при недосыпании. От 38 до 90% лиц с ЮМЭ (чаще женского пола) являются фотосенситивными [105], до 20% проявляют скотосенситивность [110]. Часто отмечается учащение ГСП и МП в перименструальном периоде.

1.6.5.3. Эпилепсия с изолированными генерализованными судорожными приступами (ЭГСП)

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

Диагностические критерии. Дебют заболевания наблюдается в широком возрастном диапазоне с максимумом от 11 до 17 лет (в среднем – 13,5 лет) [111]. Клинически ЭГСП проявляется единственным типом приступов — ГСП. Характерно внезапное (без ауры) выключение сознания с падением, девиацией глазных яблок, расширением зрачков, судорогами. Сначала наступает короткая тоническая фаза, переходящая в более длительную клоническую с последующим постприступным оглушением и сном. Примерно в 10 - 15% случаев перед приступом может возникать ощущение насильственного поворота головы и глаз в сторону или

единичные подергивания конечностей (миоклонус) с последующим исключением сознания и общими судорогами; либо отмечается асимметрия мышечных сокращений с обеих сторон [111]. При наличии других клинических и электроэнцефалографических признаков ИГЭ, данные случаи также следует относить к синдрому ЭГСП.

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

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

1.6.6. Дифференциальная диагностика эпилепсии

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

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

Насчитывается более 40 состояний и заболеваний, по своему внешнему виду напоминающих эпилепсию. Искрывающей их классификации не существует. Все-таки мы можем сослаться на некоторые попытки создания подобных классификаций. J.M. Pellock приводит классификацию, построенную по семиологическому принципу (на основании отдельных симптомов), таблица 6 [112].

Таблица 6. Симптомы неэпилептических пароксизмальных нарушений [112].

Необычные движения:

- тремор;
- мастурбация;
- ознобоподобные эпизоды;
- доброкачественный миоклонус сна;
- рефлекс испуга;

- пароксизмальный миоклонус;
- тики (в том числе синдром Туретта);
- пароксизмальный хореоатетоз или дистония;
- псевдосудороги;
- движения глаз и кивки головой.

Потеря мышечного тонуса или сознания:

- синкопы;
- дроп-атаки;
- нарколепсия/катаплексия;
- нарушения внимания;
- острая гемиплегия.

Нарушения дыхания:

- апноэ;

- задержка дыхания;
- гипервентиляция;

Нарушения восприятия:

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

Эпизодические симптомы при отдельных нарушениях:

- гидроцефальные приступы;
- сердечные аритмии;
- гипогликемия;
- гипокальциемия;

- периодические параличи;
- гипертиреозидизм;
- гастроэзофагальный рефлюкс;
- руминация;
- токсическое воздействие лекарств;
- цереброваскулярные эпизоды.

Нарушения поведения:

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

Острые психические симптомы:

- фуга;
- фобия;
- панические атаки;
- галлюцинации;
- аутизм.
- Синдром Мюнхаузена бургоху.

Многие из неэпилептических пароксизмальных состояний и заболеваний имеют возрастные пики начала клинических проявлений, часть из них возрастзависимы, то есть появляются и исчезают в определенные возрастные периоды. Преобладание отдельных неэпилептических пароксизмальных состояний в определенные возрастные периоды необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики с эпилепсией (таб. 7).

Таблица 7. Неэпилептические пароксизмальные состояния в различном возрасте у детей (Iivanainen M., с дополнениями) [113]

Возраст	Неэпилептические пароксизмальные нарушения
---------	--

Возраст	Неэпилептические пароксизмальные нарушения
1 - 2 месяца	Апноэ Доброкачественный неонатальный миоклонус Тремор
2 - 18 месяцев	Пароксизмальный тортиколлис младенцев Опсоклонус-миоклонус синдром Аффективно-респираторные приступы Яктация Мастурбация Гастроэзофагальный рефлюкс Тремор Spasmus nutans синдром Гиперэкплексия Ознобоподобные эпизоды
1,5 – 5 лет	Ночные страхи и кошмары Доброкачественное пароксизмальное головокружение Пароксизмальный хореоатетоз
5 – 12 лет	Тики Осложненная мигрень Расстройства внимания Снохождения Пароксизмальный хореоатетоз
Подростки и взрослые	Психогенные приступы (синоним функциональные неэпилептические приступы) Синкопы Панические атаки Обструктивные апноэ во сне Вертебробазилярная мигрень Нарколепсия/катаlepsия Транзиторные ишемические атаки

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

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

С другой стороны, даже имея четкое клиническое описание, врач не всегда может быть уверен, что он столкнулся именно с эпилепсией. Дело в том, что данные лабораторных исследований при эпилепсии не имеют абсолютного диагностического значения. Далеко не всегда имеется возможность записать ЭЭГ в момент приступа, а межприступная ЭЭГ может быть совершенно нормальной. Негативные результаты при записи рутинной межприступной ЭЭГ обнаруживаются у 50% пациентов с несомненным диагнозом эпилепсии. Повторная запись рутинной ЭЭГ уменьшает вероятность негативных результатов до 30%, а запись ЭЭГ после депривации сна до 20% [114]. Даже приступная ЭЭГ далеко не всегда бывает информативной и может быть абсолютно нормальной при медиальной височной эпилепсии и при эпилепсии, возникшей в глубоких отделах лобных долей. С другой стороны, хорошо известен факт широкой распространенности возраст зависимых доброкачественных эпилептических разрядов детства (роландических спайков) в здоровой популяции. Если у пациента имеется серьезная семейная отягощенность по эпилепсии несмотря на то, что сам он здоров, то у него значительно увеличиваются шансы случайного и диагностически не значимого обнаружения эпилептических изменений на ЭЭГ.

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

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

1.6.7. Эпилептический статус

Имеется столько видов эпилептического статуса, сколько существует типов эпилептических приступов. Кроме того, выделен «электрический эпилептический статус», регистрируемый во время сна при полисомнографической записи, характеризующийся высоким индексом эпилептиформной активности на ЭЭГ. Серийные эпилептические приступы отличаются от эпилептического статуса только тем, что в паузах между приступами (или их сериями) состояние больного относительно нормализуется, сознание в той или иной мере восстанавливается, а прогрессивного нарушения работы органов и систем не наблюдается.

Факторы риска развития эпилептического статуса: текущие органические поражения мозга различной этиологии (опухоли, травматические внутричерепные гематомы и др.); фармакорезистентная эпилепсия; неадекватная терапия или несоблюдение пациентом режима приема ПЭП; снижение дозировки, замена или отмена ПЭП; относительное уменьшение дозы вследствие значительного увеличения массы тела; изменение режима дозирования таких препаратов как барбитураты и бензодиазепины; нарушения режима (депривация сна, алкоголизация и др.); соматические и инфекционные заболевания; беременность; внезапная отмена снотворных и седативных средств, наркотических препаратов (N02A опиоиды) у пациентов, длительно их принимающих; передозировка медикаментов (антидепрессанты, бензодиазепины, антипсихотические средства и др.); метаболические церебральные и экстрацеребральные процессы (гипогликемия, гипонатриемия, острая и хроническая почечная недостаточность и др.).

Классификация

В условиях ургентной ситуации основополагающим для прогноза и адекватной интенсивной терапии ЭС становится вопрос: служит ли ЭС проявлением острой патологии мозга или эпилепсии как таковой независимо от ее классификационной принадлежности. Соответственно этому необходимо различать: *симптоматический ЭС* — при текущих церебральных процессах и *собственно ЭС* при эпилепсии [6]. Естественно, что в первом варианте наряду с лечением ЭС требуется адекватная терапия основного заболевания, и летальность определяется, главным образом, основным заболеванием, хотя присоединение ЭС существенно ухудшает прогноз. Например, ЭС при ишемическом инсульте увеличивает риск летального исхода в 3 – 8 раз [115], то же при энцефалопатии детей [116].

В идеале все случаи ЭС должны быть классифицированы по 4 блокам: 1) семиология; 2) этиология; 3) ЭЭГ корреляты; 4) возраст, так как все эти составляющие влияют на проводимую терапию и исход ЭС [6].

Существует *классификация ЭС по периодам течения*:

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

—начальный эпилептический статус (10 – 30 мин);

—развернутый эпилептический статус (31 – 60 мин);

—рефрактерный (стойкий) эпилептический статус (не купируемый в результате назначения препаратов первой и второй очереди выбора длительностью свыше 60 мин);

—суперрефрактерный эпилептический статус (продолжается на фоне комплексного лечения с применением общих анестетиков более 24 часов).

Несмотря на многообразие типов ЭС, наибольшее практическое значение имеют главным образом его разновидности: ЭС судорожных приступов, ЭС фокальных приступов, миоклоний, абсансов и электрического ЭС сна.

* - *Временные параметры могут варьировать в зависимости от типа ЭС (см. определение ЭС).*

Эпилептический статус судорожных приступов (ЭССП)

Постановка диагноза ЭССП не вызывает затруднений: при нем судорожные приступы следуют один за другим и в промежутке между ними пациент не приходит в сознание. Повреждающее воздействие судорожных эпилептических припадков на мозг выражено максимально при ЭССП. При ЭС судорожный синдром инициирует развитие жизнеугрожающих расстройств [6].

Основные синдромы при ЭССП [6]. Синдром нарушения сознания (возбуждение; оглушение; сопор; кома). Судорожный синдром. Синдром нарушения дыхания (циклический синдром апноэ-гипервентиляция; синдром периферических нарушений дыхания; синдром центральных респираторных расстройств; осложнения со стороны трахеобронхиального тракта и легких). Кардиоваскулярный синдром (тахикардия, аритмия; артериальная гипертензия; артериальная гипотензия). Мышечные расстройства (рабдомиолиз). Нарушения функции почек (острая миоглобиновая нефропатия; ишемическая почка). Синдромы нарушений гомеостаза (метаболический ацидоз; гипертермия). Синдромы нарушений гемостаза (ДВС-синдром; изменения белой крови; псевдовоспалительный синдром). Нарушения системы адаптации (дезадаптивный синдром).

Бессудорожный ЭС

Бессудорожный эпилептический статус протекает менее драматично, но часто вызывает диагностические трудности. Может проявляться неожиданно развившимся сопором или комой, спутанностью сознания, мутизмом, психической замедленностью, автоматизмами. Бессудорожный ЭС встречается значительно реже, чем генерализованный тонико-клонический статус и составляет 5 - 20% всех случаев эпилептического статуса. К категории бессудорожного ЭС относят статус абсансов (типичных и атипичных), статус сложных парциальных приступов (психомоторный статус, лимбический статус), статус простых парциальных сенсорных приступов (aura continua).

Для диагностики бессудорожного ЭС должны быть выявлены 2 принципиальных признака:

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

2) эпилептиформная активность на ЭЭГ.

Очень важна корреляция клинических проявлений и сопровождающих их изменений биоэлектрической активности мозга. Бессудорожный ЭС может сопровождаться широким спектром электроэнцефалографических изменений. На скальповой ЭЭГ разряды наиболее часто представлены ритмичной тета- и/или дельта-активностью. В большинстве случаев частота активности не превышает 3 Гц. Иctalьные ЭЭГ-разряды могут быть как генерализованными (69%), так и диффузными с очаговым преобладанием (18%). Исключительно очаговые разряды встречаются редко (13%). Эпилептиформная активность, как и клинические проявления, может флюктуировать как во времени, так и по пространственному распространению. Мощным диагностическим средством являются процедуры функционального интравидения - однопротонная эмиссионная компьютерная томография, магнитно-резонансная спектроскопия и протонно-взвешенная магнитно-резонансная томография.

Рекомендуется проведение ЭЭГ пациентам с подозрением на бессудорожный эпилептический статус в соответствии с Зальцбургскими критериями [117].

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

Комментарий: Регистрацию ЭЭГ при подозрении на бессудорожный эпилептический статус следует проводить по алгоритму Зальцбургских критериев (рис. 4).

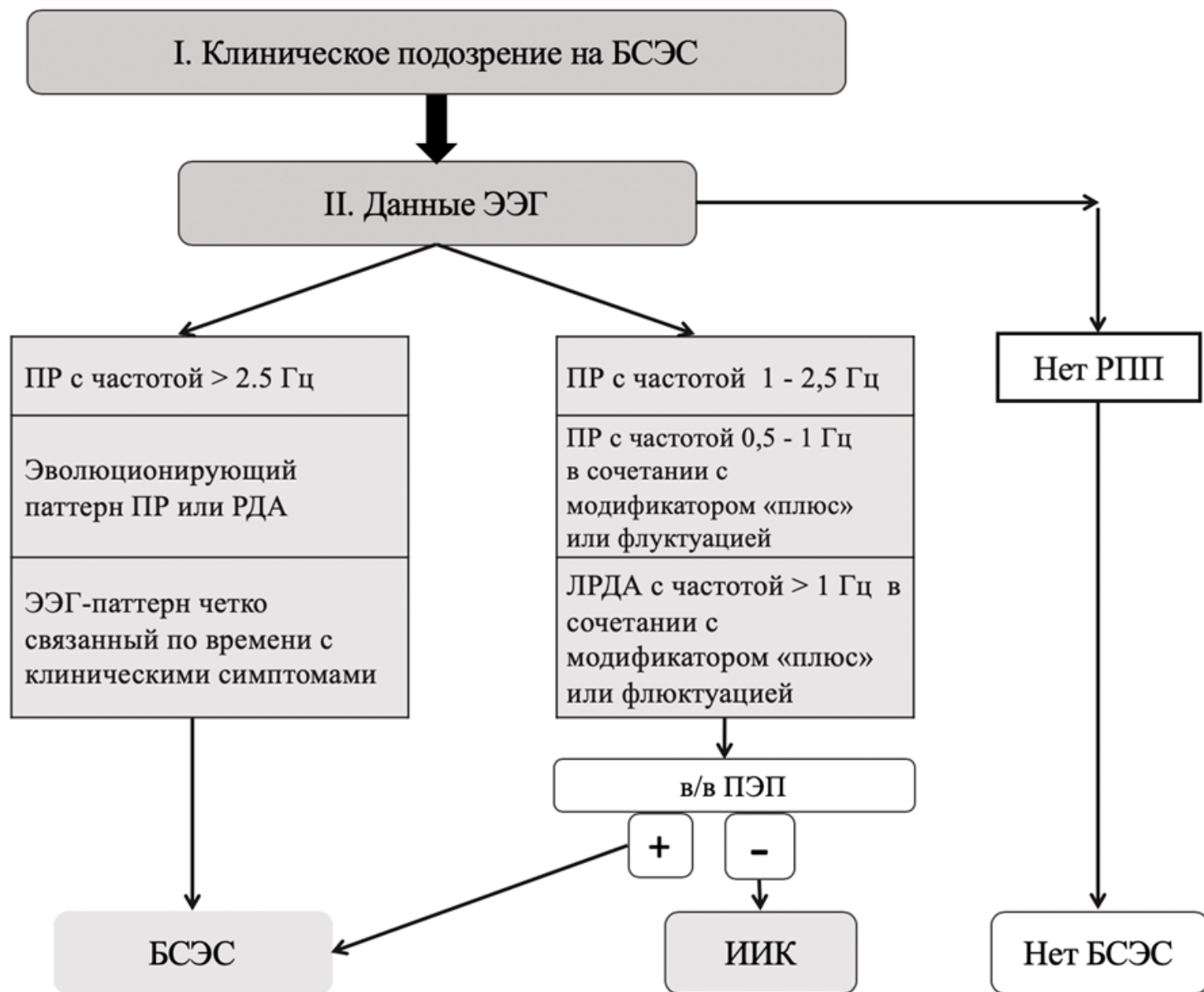


Рис. 4.
 Сокращения: БСЭС – бессудорожный эпилептический статус; РПП – ритмичные или периодические паттерны эпилептиформных графоэлементов; РДА- ритмичная дельта активность; ЛРДА – латерализованная ритмичная дельта активность; ПР – периодические разряды; ПЭП – противоэпилептические препараты; ИИК – иктально-интериктальный континуум.
 ЭЭГ может проводиться на фоне медикаментозной терапии, влияющей на ЭЭГ (тиопентал, пропофол, бензодиазепины – необходимо указать срок введения, дозы), что требует соответствующей трактовки и повторного проведения исследования, а иногда и эффективность купирования ЭС оценивается по наличию «вспышки-подавления».

Особые формы рефрактерного эпилептического статуса.

Впервые развившийся рефрактерный эпилептический статус (New-Onset Refractory Status Epilepticus – NORSE): клиническая манифестация с рефрактерного эпилептического статуса у пациента без анамнеза по эпилепсии или имеющего релевантное неврологическое заболевание, без очевидных структурных, метаболических и токсических причин. Если после интенсивного диагностического поиска этиология рефрактерного ЭС не установлена, то используется определение «криптогенный NORSE» или «NORSE с неустановленной этиологией».

Эпилептический синдром, связанный с фебрильной инфекцией (Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome - FIRES), является подкатегорией NORSE, который требует наличия предшествующей фебрильной инфекции за 24 часа- 2 недели до развития рефрактерного эпилептического статуса, с или без лихорадки на момент возникновения эпилептического статуса [487].

Принятие решения о госпитализации

Уточнение факторов, сопровождающих ЭС, может помочь в выборе стационара для госпитализации. Если установлено, что статус развился у пациента, длительно страдающего эпилепсией, то более вероятно, что в стационаре не потребуется сложных диагностических процедур для подтверждения диагноза. Однако, ЭССП и длительный пароксизм сумеречного состояния сознания требуют госпитализации и консультации невролога для выбора места госпитального лечения. Длительный фокальный моторный приступ без утраты сознания, проявляющийся кратковременными клоническими или тоническими судорогами так же требует стационарного наблюдения, так как возможно последующее отягощение состояния и его трансформация в билатеральный тонико-клонический приступ.

При подозрении на острое отравление должен быть произведен осмотр помещения, где находится пациент, и его одежды с целью возможного обнаружения в карманах соответствующих препаратов, рецептов и т.д. Следует иметь в виду возможность отравления больных вследствие передозировки ПЭП. При наличии убедительных данных об отравлении врач скорой медицинской помощи должен подготовиться к проведению срочных дезинтоксикационных мероприятий и определиться с госпитализацией пациента в токсикологическое отделение. Все полученные на догоспитальном этапе сведения об обстоятельствах, предшествовавших развитию статуса, а также данные об оказанной помощи должны быть тщательно документированы и переданы в стационар, куда доставлен пациент. Если установлено, что статус развился у пациента с наследственной болезнью обмена с судорогами, с высоким риском метаболического криза или на фоне метаболического криза, то показана экстренная госпитализация в отделение реанимации стационара для стабилизации жизненно-важных функций и коррекции метаболических нарушений.

Показания к госпитализации в специализированные отделения стационара:

- При эпилептическом статусе или серии приступов показана экстренная госпитализация в отделение нейрореанимации или общей реанимации.

- Пациентов с ЧМТ госпитализируют в нейрохирургическое отделение или нейрореанимационное отделение в зависимости от тяжести ЧМТ и состояния пациента.

- После купирования эпилептического статуса на этапе СМП показана экстренная госпитализация в неврологическое отделение, а при тяжелом состоянии пациента в нейрореанимационное отделение.

- Пациентов с лихорадкой, эпилептическим статусом и подозрением на нейроинфекцию госпитализируют в отделение реанимации инфекционного стационара.

1.6.8. Психиатрическая коморбидная патология при эпилепсии

1.6.8.1. Депрессии у пациентов с эпилепсией

Распространенность активной депрессии у ПЭ составляет 23,1%, при этом риск ее развития у ПЭ в 2,7 раза выше, чем в общей популяции [120]. Бремя, связанное с депрессией у ПЭ, складывается из ее негативного влияния на качество жизни и вероятность достижения ремиссии, а также ухудшения переносимости ПЭП и высоких прямых и косвенных затрат, связанных с заболеванием [121, 122]. Депрессия увеличивает риск преждевременной смерти за счёт большей распространённости среди таких пациентов аддиктивного поведения, их меньшей приверженностью предписанному режиму терапии, а также в связи с высоким риском совершения самоубийства [50, 123 - 125].

Диагноз депрессии устанавливается на основании соответствия критериям МКБ-10, описанным в Приложении №1.

· **Рекомендуется** всем пациентам с эпилепсией 18 лет и старше проводить скрининг депрессии с помощью русскоязычной версии «Неврологического опросника депрессивного

расстройства при эпилепсии» (Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy – NDDI-E) [128] (Приложение Г2).

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

Комментарий: В связи с тем, что клиническое интервью для определения соответствия критериям депрессии может занимать много времени, возможно проведение скрининговых опросников, при использовании которых детальное обследование на предмет депрессии проводится только положительно скринированным пациентам. NDDI-E - единственный оценивающий выраженность депрессии опросник, созданный специально для ПЭ. Опросник прошел лингво-культуральную валидизацию в более чем 15 странах мира, в том числе и в России, и показал свою способность выявлять текущий большой депрессивный эпизод [126]. Один из метаанализов [127] показал хорошую эффективность этого опросника в выявлении текущего депрессивного эпизода. Оптимальная точка для выявления текущего депрессивного эпизода – больше 12 баллов ($Se - 88,16\%$, $Sp - 81,82\%$). Четвертый пункт («Мне лучше было бы умереть») опросника может быть полезен для выявления суицидального риска [128].

1.6.8.2. Тревожные расстройства у пациентов с эпилепсией

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

Тревожные расстройства проявляются прежде всего выраженной и неконтролируемой беспричинной или связанной с несущественной причиной тревогой или страхом. Чаще всего это беспокойство о будущем, ожидание отрицательных событий и трудноопределимые предчувствия. Международная классификация болезней десятого пересмотра (МКБ-10), выделяет целый ряд тревожных расстройств, основными из которых являются

генерализованное тревожное расстройство (ГТР), паническое расстройство (ПР) с агорафобией и без нее, социальное тревожное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) и обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР).

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

· **Рекомендуется** у пациентов с эпилепсией старше 18 лет в качестве инструмента для скрининга тревожных расстройств использование оценочной шкалы ГТР-7 (Приложение Г3) [130, 486] или модуля для оценки тревоги Госпитальной Шкалы Тревоги и Депрессии (HADS-A, Приложение Г4) [461].

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

Комментарии: *Оценочная шкала ГТР-7, позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью определять наличие генерализованного тревожного расстройства и других тревожных расстройств. В случае положительного скрининга (интерпретация шкал в Приложениях Г3 и Г4) пациент должен быть направлен к врачу-психиатру для проведения более детального обследования.*

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

· Рекомендуется установление диагноза «Эпилепсия» согласно следующим критериям: наличие двух неспровоцированных (или рефлекторных) эпилептических приступов, с интервалом > 24 ч или один неспровоцированный (или рефлекторный) приступ и вероятность повторения приступов, близкая к общему риску рецидива ($\geq 60\%$) после двух спонтанных приступов в последующие 10 лет, или определить диагноз эпилептического синдрома ($\geq 60\%$ - следует трактовать как высокую вероятность рецидива) [3, 5, 133, 134].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

2.1 Жалобы и анамнез

· **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на эпилепсию подробный сбор жалоб и анамнеза с описанием приступов пациентом и очевидцами, анализ видеозаписи приступов для определения семиологии приступов [1, 2, 3, 133, 134].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарий: *клиническая интерпретация пароксизмального события в пользу эпилептического приступа должна основываться на совокупности описания приступа, связанных с ним симптомов и дополнительной информации [135, 136]. Балльная оценка, основанная только на симптомах, позволила правильно классифицировать характер пароксизмов у 94% пациентов, диагностику эпилептических приступов с 94% чувствительностью и 94% специфичностью[137].*

· **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на эпилепсию проведение дифференциального диагноза с другими неврологическими и соматическими заболеваниями с целью уменьшения риска диагностической ошибки и нанесения вреда пациенту по причине отложенного или неправильного лечения [138, 139, 460]. (План дифференциальной диагностики изложен в Приложении Б).

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

Комментарий: *Частота ложноположительных диагнозов эпилепсии варьирует от 2% до 71%. Ошибочный диагноз приводит к неправильному использованию ПЭП и влияет на возможность вождения автотранспорта и ограничивает трудоспособность пациентов[138 - 144].*

· **Рекомендуется** консультация врача-кардиолога и комплексное кардиологическое обследование при подозрении на кардиогенную природу пароксизмальных расстройств [6, 460].

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

· **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на эпилепсию подробный сбор жалоб и анамнеза на предмет наличия неспровоцированных (или рефлексорных) эпилептических приступов и дифференциального диагноза с психогенными неэпилептическими приступами [3, 145, 139, 460].

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

Комментарий: *Анамнез должен прояснить, что произошло с пациентом до, во время и после приступа. Важно описание пароксизмального события не только самим пациентом, но и свидетелем случившегося. Для разных типов эпилептических приступов характерен ряд клинических особенностей, поэтому диагностика должна основываться на совокупности клинических признаков. Подробный анамнез необходим для выявления наличия других типов эпилептических приступов: миоклонических, фокальных и абсансов, а также для исключения*

психогенных неэпилептических приступов (ПНЭП) [134, 460, 146, 147]. Дифференциально-диагностические критерии ПНЭП: продолжительность пароксизма более 10 минут [148], стереотипные движения тазом [149, 150], переменная амплитуда ритмичных движений [151, 152], сохранность сознания и памяти в момент приступа (чувствительность 63%, специфичность 96%) [153]. Постприступная спутанность сознания выявлена у 67% пациентов с эпилептическими приступами, в 100% случаев после ГТКП и у 13 - 16% пациентов с ПНЭП [149, 154].

· **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на эпилепсию собрать подробный наследственный анамнез для дифференциального диагноза с генетической формой эпилепсии [139, 146, 460].

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

Комментарий: Риск любого типа эпилептических приступов у ребенка от матери с генетической генерализованной эпилепсией составляет 4 – 8%; от отца - риск незначительно выше, чем в общей популяции [146]. Если болен более, чем один родственник первой степени родства, то риск для ребенка будет 30% и более. Риск развития эпилепсии у сибсов пробанда с эпилепсией составляет 2,5 – 6,7%, а для детей пробанда - 1,6 – 6,3% [155].

· **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на эпилепсию консультация специалиста по диагностике и лечению эпилепсии для точной, ранней диагностики и своевременного лечения в соответствии с типом эпилептических приступов и формой эпилепсии и снижения риска преждевременной смерти [149, 150, 151, 157, 158].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий: Специалистом по эпилепсии является невролог, имеющий опыт диагностики, лечения и ведения пациентов с эпилепсией, что подтверждается соответствующим документом (удостоверением) о тематическом усовершенствовании в области эпилептологии (невролог-эпилептолог) [6]. Значительная часть диагнозов эпилепсии, установленных неспециалистами, оказывались неверными. Большинство ошибочных диагнозов было поставлено специалистами широкого профиля [140, 141].

· **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на эпилепсию проведение домашней видеозаписи пароксизмов, в том числе с использованием смартфона, для уточнения характера регистрируемых пароксизмов и проведения дифференциального диагноза с неэпилептическими приступами [1, 159].

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

Комментарий: Проспективное многоцентровое замаскированное клиническое исследование Tatum и соавт. [160] показало диагностическую точность интерпретации видео со смартфона при эпилептических приступах 89,1% для экспертов и 75,1% для резидентов. Chen и соавт.[152]сообщили о чувствительности 93% и специфичности 94% домашнего видео для

дифференциации эпилептических приступов от психогенных не- эпилептических приступов. Beniczky и соавт. [161]сообщили об общей точности 85% в интерпретации семиологии приступов на основе видеорегистрации. Видеорегистрация пароксизмальных событий позволяет дифференцировать психогенные неэпилептические приступы от эпилептических и других физиологических событий с чувствительностью 95,4%, специфичностью 97,5% [162].

Рекомендуется всем пациентам с подозрением на эпилепсию определить тип (ы) эпилептического приступа, типа эпилепсии и/или эпилептического синдрома, этиологии эпилепсии и коморбидных состояний на основании классификации эпилептических приступов МПЭЛ для дифференциального диагноза с неэпилептическими приступами и подбора противоэпилептической терапии [1, 5, 163].

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

2.2 Физикальное обследование

· **Рекомендуется** пациенту с подозрением на эпилепсию провести общий медицинский осмотр с оценкой состояния кожных покровов, сердечно-сосудистой системы, психического статуса, оценку психомоторного и речевого развития (у детей) для определения наличия/отсутствия клинического фенотипа генетической формы эпилепсии и дифференциального диагноза с другими неврологическими и соматическими заболеваниями [1, 133,164,165, 462].

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

· **Рекомендуется** пациенту с впервые развившимся эпилептическим приступом проведение неврологического обследования для оценки неврологического статуса и определения риска рецидива эпилептических приступов [133, 463].

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

Комментарий: *P.R. Camfield и соавт. сообщили, что выявление очаговой неврологической симптоматики у детей после впервые развившегося эпилептического приступа позволило определить тип эпилептического приступа и прогнозировать рецидив в 30/168 случаях [166]. Риск рецидива приступов складывается из совокупности факторов риска: наличие наследственной отягощенности, перинатальные поражения мозга, перенесенные нейроинфекции и ЧМТ, наличие очаговой неврологической симптоматики, эпилептиформная активность на ЭЭГ, структурные изменения мозга, выявленные на МРТ. Риск рецидива приступов 60% и более соответствует высокому риску его повторения, и позволяет уже после первого эпилептического приступа диагностировать эпилепсию и назначать лечение [3, 5, 6].*

· **Рекомендуется** детям и взрослым с впервые диагностированной эпилепсией проведение рутинного скрининга когнитивных и поведенческих нарушений с определением показаний для последующего специализированного нейропсихологического обследования [167,168].

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

Комментарий: *примерно у половины детей и взрослых когнитивные или поведенческие нарушения могут присутствовать уже в дебюте заболевания [169-171].*

· **Рекомендуется** пациентам с эпилепсией при подозрении на когнитивный дефицит и поведенческие нарушения (по данным субъективных жалоб пациентов и их родственников на нарушение памяти, внимания или дезорганизацию в повседневной жизни) проведение специализированного нейропсихологического обследования (нейропсихологического тестирования) для объективизации когнитивных и поведенческих нарушений с целью последующего назначения терапии [166, 167].

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

Комментарий: нарушения памяти, внимания, IQ, речевые и поведенческие нарушения выявляются как у пациентов с фокальной (височной) эпилепсией [174], так и у пациентов с идиопатическими (генетическими) генерализованными эпилепсиями, в частности, при юношеской миоклонической эпилепсии [172].

· **Рекомендуется** детям и взрослым с эпилепсией проведение специализированного нейропсихологического обследования в динамике (через 6-9 месяцев) для оценки эффективности лечения, выявления клинически значимых изменений когнитивных функций, поведения, связанных с приемом ПЭП, или после хирургического лечения эпилепсии [175, 176].

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

Комментарий: проведение нейропсихологического обследования в динамике поможет выявить нарушения памяти, речи или исполнительных функций, которые не позволяют пациенту следовать графику дозирования лекарств, предписанному врачом, побочные эффекты ПЭП [175, 176], снижение когнитивных функций на фоне повторных черепно-мозговых травм, эпилептического статуса или кластеров эпилептических приступов на фоне декомпенсированного течения эпилепсии [177-179].

· **Рекомендуется** пациентам с фармакорезистентной эпилепсией на этапе прехирургического обследования и в послеоперационном периоде проводить специализированное нейропсихологическое обследование для прогнозирования и выявления послеоперационного когнитивного дефицита [180 - 185].

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

Комментарий: после резекции височной доли, наиболее частого вида хирургического вмешательства, у 45% пациентов может наблюдаться ухудшение памяти [185, 186]. Операция может привести к ухудшению и развитию новых когнитивных нарушений [187]. Успешное хирургическое лечение эпилепсии у детей может положительно повлиять на последующее когнитивное развитие [188]. Аффективные нарушения наблюдаются почти у 50% кандидатов на хирургическое вмешательство [189], что требует дополнительной оценки и соответствующего лечения [190].

2.3 Лабораторные диагностические исследования

· **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на эпилепсию назначать следующие лабораторные анализы для проведения дифференциального диагноза и исключения сопутствующих заболеваний:

- Общий (клинический) анализ крови;

- Анализ крови биохимический общетерапевтический (исследование уровня общего белка, альбумина, мочевины, мочевой кислоты, креатинина, глюкозы, натрия, калия, кальция, магния, хлоридов, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы);

- **По показаниям:** количественное определение одной группы психоактивных веществ, в том числе наркотических средств и психотропных веществ, их метаболитов в крови иммунохимическим методом; количественное определение одной группы психоактивных веществ, в том числе наркотических средств и психотропных веществ, их метаболитов в слюне иммунохимическим методом; количественное определение одной группы психоактивных веществ, в том числе наркотических средств и психотропных веществ, их метаболитов в моче иммунохимическим методом.

Медицинское освидетельствование на состояние опьянения (алкогольного, наркотического или иного токсического)[191,192, 139, 463].

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

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

· **Рекомендуется** пациентам с впервые развившимися эпилептическими приступами, лихорадкой, изменением психического статуса, менингеальными симптомами проведение люмбальной пункции и исследование ликвора с целью дифференциального диагноза с инфекционными, аутоиммунными заболеваниями [191, 193–196].

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

Комментарий: необходимо провести исследование ликвора на цитоз, белок, содержание глюкозы (GLUT1).

· **Рекомендуется** пациентам с подозрением на эпилепсию иммунной этиологии с целью проведения дифференциального диагноза, определения типа антител и назначения иммунокорригирующей терапии назначать: анализ крови и цереброспинальной жидкости

(ЦСЖ) на следующие антитела: NMDA-R, AMPA, glycine, GABAa-R, GABAb-R, DPPX, CASPR2, LGI1, IgLON5, GAD [195, 197-200, 464].

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

· **Рекомендуется** пациентам с подозрением на аутоиммунную эпилепсию при наличии паранеопластического процесса с целью проведения дифференциального диагноза, определения типа антител и назначения иммунокорригирующей терапии назначать анализ на опухолевоспецифические антитела: LGI1 (тимомы); ГАМК-В (мелкоклеточный рак легкого); ГАМК-А (тимомы); NMDA-R (тератома яичника); GAD65 (карцинома легкого); AMPA-R (тимомы, мелкоклеточный рак легкого, аденокарцинома груди); mGluR5 (лимфома Ходжкина (50 – 70%)); ANNA-1 / Hu (мелкоклеточный рак легкого, нейроэндокринные опухоли); Ма-1 / Ма-2 (опухоль семенных клеток †, мелкоклеточный рак легкого); амфифизин (мелкоклеточный рак легкого, рак груди); ANNA-2 / Ri (мелкоклеточный рак легкого, рак груди); КАСПР-2 (тимомы); глицин (тимомы); DPPX (лимфома); GFAPα (тератома яичника); CRMP-5 (мелкоклеточный рак легкого, тимомы); нейрексин-3α; МОГ; AK5; IgLON5 [197 - 201, 464].

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

· **Рекомендуется** пациентам с подозрением на инфекционную эпилепсию при наличии клиничко-инструментальной картины нейроцистицеркоза, с целью проведения дифференциального диагноза назначать анализ крови и ЦСЖ на антитела к *T.solium* [195, 202, 465].

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

Комментарий: Наличие антител к *T.solium* или антиген *T.solium* являются основным клиническим критерием для подтверждения нейроцистицеркоза [202]. По уровню антител в сыворотке крови можно судить о поражении организма. Антитела в ЦСЖ позволяют оценить активность кист и указывают на поражение ЦНС. Лабораторные исследования малоинформативны при неактивных кальцифицированных кистах [203].

· **Рекомендуется** пациентам с подозрением на инфекционную эпилепсию при наличии ВИЧ-инфекции с целью проведения дифференциального диагноза и назначения специфической терапии назначать анализ крови на антитела классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1, 2 (Human immunodeficiency virus HIV 1, 2) [204, 205, 466, 467].

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

· **Рекомендуется** пациентам с подозрением на инфекционную эпилепсию при наличии клиничко-инструментальных данных за нейротоксоплазмоз, с целью проведения дифференциального диагноза назначать молекулярно-биологическое исследование крови на токсоплазмы (*Toxoplasma gondii*), определение антител класса G (IgG) к токсоплазме (*Toxoplasma gondii*) в крови, определение антител класса М (IgM) к токсоплазме (*Toxoplasma*

gondii) в крови, молекулярно-биологическое исследование ЦСЖ на токсоплазмы (Toxoplasma gondii), определение ДНК токсоплазмы (Toxoplasma gondii) в ЦСЖ методом ПЦР [206].

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

· **Рекомендуется** пациентам с подозрением на инфекционную эпилепсию при наличии признаков цитомегаловирусной инфекции, с целью проведения дифференциального диагноза молекулярно-биологическое исследование ЦСЖ на цитомегаловирус (Cytomegalovirus) с применением метода ПЦР; молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус (Cytomegalovirus) [207, 205].

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

· **Рекомендуется** пациентам с подозрением на инфекционную эпилепсию, при наличии клинико-инструментальных данных за герпетический энцефалит, с целью проведения дифференциального диагноза определение антител к вирусу простого герпеса (Herpes simplex virus) в крови, определение антигенов вируса простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex virus types 1, 2) в крови, определение ДНК ВПГ 1 и 2 типа методом ПЦР в периферической крови и ликворе [208, 205].

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

Комментарий: по результатам исследования T. Artaungueu и соавт. в 27% случаев после герпетического энцефалита формируется аутоиммунная эпилепсия [208].

· **Рекомендуется** пациентам с подозрением на инфекционную эпилепсию при наличии признаков вируса герпеса 6А/В, с целью проведения дифференциального диагноза назначать молекулярно-биологическое исследование периферической крови на вирус герпеса 6 типа (HHV6), определение ДНК вируса герпеса 6 типа (HHV6) методом ПЦР в периферической крови, качественное исследование, определение ДНК вируса герпеса 6 типа (HHV6) методом ПЦР в периферической крови, количественное исследование, определение антител к вирусу герпеса человека 6 типа (Herpes-virus 6) в крови, определение антител класса G (IgG) к вирусу герпеса человека 6 типа (Human herpes virus 6) в крови и ликворе [209, 205].

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

· **Рекомендуется** пациентам с подозрением на инфекционную эпилепсию при наличии клинико-инструментальной картины клещевого энцефалита, с целью проведения дифференциального диагноза определять наличие антител класса М, G (IgM и IgG) к клещевому энцефалиту, ДНК возбудителя клещевого энцефалита в периферической крови и ликворе методом ПЦР [210, 211].

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

· **Рекомендуется** пациентам с подозрением на инфекционную эпилепсию при наличии признаков Лайм-боррелиоза, с целью проведения дифференциального диагноза определять

наличие антител класса M, G (IgM и IgG) к возбудителям иксодовых клещевых боррелиозов группы *Borrelia burgdorferi sensu lato* в ЦСЖ, ДНК возбудителей иксодовых клещевых боррелиозов группы *Borrelia burgdorferi sensu lato* в ЦСЖ методом ПЦР [212].

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

Рекомендуется всем пациентам с подозрением на метаболическую этиологию эпилепсии назначать исследования, позволяющие определять биохимические нарушения: спектр аминокислот и ацилкарнитинов методом тандемной масс-спектрометрии; газовую хроматографию с масс-спектрометрией мочи; высокоэффективную жидкостную хроматографию и тандемную масс-спектрометрию органических кислот, определение активности биотинидазы; анализ спектра органических кислот мочи методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией для проведения дифференциального диагноза и последующего назначения специфической терапии [213].

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

Комментарий: *Международная противоэпилептическая Лига признает восемь типов метаболической эпилепсии, а именно: дефицит биотинидазы и холокарбоксилазы синтазы, дефицит церебрального фолата, нарушения метаболизма креатина, судороги, реагирующие на фолиновую кислоту, дефицит переносчика глюкозы типа 1 (GLUT-1), митохондриальные и пероксисомные нарушения, пиридоксинзависимую эпилепсию. Однако выделяют и другие типы метаболических нарушений, связанных с развитием эпилепсии: нарушения цикла мочевины, гутаровая ацидурия, дефицит кофактора молибдена, некотическая гипергликемия, некотическая гиперглицинемия и дефицит янтарной полуальдегиддегидрогеназы [213].*

Рекомендуется пациентам с эпилепсией, принимающим противоэпилептические препараты (ПЭП), проведение терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) для индивидуализации лечения, коррекции дозы ПЭП с целью оптимизации лечения [213 - 218].

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

Комментарий: *использование ТЛМ рекомендуется на стадии титрации и при изменении дозы ПЭП, после достижения желаемого клинического результата, с целью установления «индивидуального терапевтического диапазона» (два независимых измерения с интервалом 2 и 4 месяца); для определения величины увеличения дозы, особенно для ПЭП, показывающих дозозависимую фармакокинетику (особенно фенитоин**); при сомнениях в дифференциальной диагностике признаков или симптомов, указывающих на токсичность ПЭП, связанную с концентрацией, или когда токсичность трудно оценить клинически (например, у детей раннего возраста или у пациентов с психическими отклонениями); при продолжающихся эпилептических приступах, несмотря на очевидно адекватную дозу ПЭП. Проведение ТЛМ также необходимо при подозрении на изменение фармакокинетики из-за следующих факторов: переход в другую возрастную группу, беременность, сопутствующие заболевания или межлекарственные взаимодействия; для оценки потенциальных изменений в устойчивой концентрации ПЭП при изменении состава препарата, синонимической замене, в случае*

неожиданного изменения клинической реакции, при подозрении на нарушение пациентом режима лечения. К ПЭП с наивысшим уровнем рекомендации к проведению ТЛМ относятся: вальпроевая кислота** и карбамазепин**.

2.4 Инструментальные диагностические исследования

2.4.1. Электроэнцефалография

Введение: электроэнцефалография (ЭЭГ), (от слов электро – электричество; энцефалон – головной мозг; графия – пишу), является методом регистрации спонтанных колебаний тормозных и возбуждающих постсинаптических потенциалов, образующихся на дендритах пирамидных клеток коры головного мозга. ЭЭГ – основной метод функциональной диагностики центральной нервной системы у больных с эпилепсией. Различают: а) рутинную ЭЭГ – продолжительность 30 минут непрерывной записи; б) ЭЭГ сна – во время записи пациент спит, при этом на энцефалограмме регистрируют характерные паттерны, соответствующие стадиям сна; в) видео-ЭЭГ – сочетает не только регистрацию биоэлектрической активности головного мозга, но и синхронизированное по времени видеоизображение пациента. На практике возможны сочетания этих методик.

Методология анализа заключается в визуальном выделении на кривых особых графических элементов, специфичных эпилепсии (эпилептиформные графоэлементы) и их различных сочетаний. Различают интериктальную активность, наблюдаемую в межприступный период, и иктальную активность, которая характеризует эпилептический приступ. Биомаркером структурного повреждения головного мозга является фокальное замедление частоты биоэлектрической активности по отведениям, расположенным в соответствующей проекции. Для регистрации ЭЭГ следует руководствоваться рекомендациями экспертного совета по клинической нейрофизиологии Российской противоэпилептической лиги, а для описания использовать русскоязычный словарь терминов, используемых в клинической электроэнцефалографии [219, 220]. У пациентов с подозрением на эпилепсию или с уже установленным диагнозом ЭЭГ применяют после впервые возникшего эпилептического приступа для прогнозирования развития эпилепсии, для диагностики эпилептического синдрома, для оценки эффективности терапии.

· **Рекомендуется** проведение рутинной ЭЭГ с функциональными пробами пациентам, впервые в жизни перенесшим неспровоцированный эпилептический приступ для прогнозирования развития эпилепсии [220, 221, 468].

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

Комментарии: выявление эпилептиформной активности на ЭЭГ после впервые возникшего эпилептического приступа свидетельствует о высоком риске возникновения повторного приступа. Чувствительность единичного исследования колеблется в диапазоне 20 - 55% и повышается по мере увеличения количества исследований до 90% [222 - 266].

· **Рекомендуется** проведение рутинной ЭЭГ с функциональными пробами пациентам с эпилепсией для диагностики эпилептического синдрома [227].

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

Комментарий: В ряде случаев ЭЭГ помогает диагностировать соответствующий эпилептический синдром на основании выявления особых электрографических паттернов (таб. 8).

Таблица 8. Иctalные и интериктальные электрографические признаки эпилептических синдромов

Эпилептический синдром/ группа синдромов	Иctalная ЭЭГ	Интериктальная ЭЭГ
Абсансные эпилепсии с типичными абсансами	3 Гц генерализованные комплексы спайк- волна, нередко повторяющиеся пробеги таких разрядов	Нормальный фоновый ритм, активация интериктальных и иктальных разрядов при гипервентиляции
Абсансные эпилепсии с атипичными абсансами	1,5 – 2,5 Гц генерализованные разряды спайк-волна	интериктальные разряды могут быть асимметричны с признаками фокальности
Юношеская (синоним ювенильная) миоклоническая эпилепсия	4 – 6 Гц генерализованная спайк- и полиспайк- волна	Нормальный фон, часто активация интериктальных разрядов ритмичной фотостимуляцией; могут наблюдаться и более типичные 2.5 – 3 Гц разряды спайк-волна; интериктальные разряды могут быть асимметричны с признаками фокальности
Инфантильные спазмы	Генерализованная медленноволновая активность большой амплитуды и/или декремент активности	В фоне полностью отсутствуют нормальные участки записи, доминирующим паттерном является гипсаритмия
Синдром Ленокса - Гасто	Зависит от типа приступа (атипичного абсанса, тонического или атонического приступа)	А) медленные спайк-волновые разряды, активирующиеся во время сна и во сне больше, чем в бодрствовании, имеющие тенденцию к билатеральной синхронизации; Б) вспышки высокоамплитудных генерализованных полиспайков и комплексов полиспайк-медленная волна В) пробеги быстрой ритмичной активности с частотой 10 - 25 Гц, которые продолжаются несколько секунд (от 2 до 10) во время NREM сна
Прогрессирующие миклонические эпилепсии	Генерализованные и мультифокальные спайки, множественные спайки и острые волны	Нарастающее замедление фона по мере прогрессирования болезни, в ряде случаев появление разрядов при ритмичной фотостимуляции
Возрастзависимая (синоним самоограничивающаяся) фокальная эпилепсия детства с центротемпоральными спайками (ранее – доброкачественная эпилепсия детства с центротемпоральными спайками, синоним - Роландическая эпилепсия)	Высокоамплитудные спайки или острые волны с максимумом над центрально- височной областью	Нормальный фон; часто выраженное усиление разрядов во сне; разряды (высоко амплитудные центротемпоральные спайки или комплексы острая медленная волна) могут быть как билатеральные, так и с одной стороны, а тангенциальный диполь располагаться в продольном направлении спереди назад. Разряды могут отмечаться и вне центротемпоральной области
Возрастзависимая (синоним самоограничивающаяся) эпилепсия с вегетативными приступами (синоним синдром Панайотопулоса, доброкачественная затылочная эпилепсия с ранним началом)	Билатеральные или односторонние разряды спайк- медленная волна затылочной локализации	Затылочные интериктальные разряды часто ослабевают при открытии глаз; фотостимуляция может привести к эпилептическому приступу
Височная эпилепсия	спайки, острые волны и перемежающаяся ритмичная дельта- активность в проекции височной доли, часто активирующиеся на фоне дремоты и сна	Часто интермиттирующие или постоянное височное замедление; могут наблюдаться независимые интериктальные разряды с противоположной височной доли.

Эпилептический синдром/ группа синдромов	Иctalная ЭЭГ	Интериктальная ЭЭГ
Лобная эпилепсия	Интериктальные разряды в лобной области	Меизальные лобные разряды которые часто невозможно зарегистрировать с помощью скальповой ЭЭГ, может наблюдаться вторичная билатеральная синхронизация

· **Рекомендуется** у больных с подозрением на эпилепсию соблюдать непрерывную продолжительность записи рутинной ЭЭГ более 30 минут [228].

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

Комментарий: продолжительность регистрации ЭЭГ прямо связана с частотой выявления эпилептиформных графоэлементов, однако однозначных рекомендаций о максимальной длительности исследования не существует [228].

· **Рекомендуется** регистрация ЭЭГ во время сна у детей с вновь возникшей или прогрессирующей задержкой психического развития для исключения синдрома продолженной (непрерывной) спайк-волновой активности во сне (Continuous spike and waves during sleep, CSWS) [229].

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

Комментарий: Синдром эпилептической энцефалопатии развития и/или эпилептическая энцефалопатия с электрическим эпилептическим статусом медленного сна/активацией спайк-волновых разрядов во сне (ESES) ассоциирован с нейрокогнитивными нарушениями и редкими эпилептическими приступами у детей, его диагностика возможна только при регистрации ЭЭГ во время сна. Термин часто употребляют в качестве синонима электрического статуса медленного сна (ESES). По мнению нейрофизиологов, для описания находок на ЭЭГ следует использовать термин «Электрический эпилептический статус медленного сна». При индексе эпилептиформной активности ниже 85% и выше 50% решение о назначении противоэпилептической терапии следует принимать с учетом совокупности клинических данных и нейропсихологической оценки когнитивных функций в динамике.

· **Рекомендуется** регистрация ЭЭГ ребенку первых лет жизни с задержкой психоречевого развития [230].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

· **Рекомендуется** проведение рутинной ЭЭГ бодрствования пациенту с подозрением на наличие детской абсансной эпилепсии с целью уточнения диагноза и в динамике для оценки эффективности терапии [227, 469].

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

Комментарий: У ребенка с детской абсансной эпилепсией, не получающего лечение, абсансы должны развиваться сразу на правильно проведенной гипервентиляции. Если нет возможности

сделать видеозапись приступа, лаборант должен использовать пробы со счетом вслух и внимательно наблюдать за клиническими проявлениями абсанса и оценить степень нарушения осознанности. Для оценки эффективности терапии целесообразно проводить рутинную ЭЭГ тогда, когда родители пациентов не видят приступов.

· **Рекомендуется** регистрация ЭЭГ для подтверждения не только клинической, но и электрографической ремиссии эпилепсии [231].

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

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

1 **Рекомендуется** ЭЭГ сна или видео-ЭЭГ-мониторинг с регистрацией сна пациентам с подозрением на эпилепсию, у которых ЭЭГ бодрствования (короткая или длительная) не информативна (не подтверждает наличие эпилепсии) [221, 232].

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

1 **Рекомендуется** регистрация ЭЭГ пациентам с эпилепсией не только для оценки электрографической ремиссии, но и для оценки эффективности лечения [221, 232].

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

2.4.2. Длительный видео-ЭЭГ-мониторинг

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

· **Рекомендуется** продолжительное, при необходимости - круглосуточное видео-ЭЭГ-мониторирование у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией при подготовке к

нейрохирургическому лечению [233, 234].

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

Комментарий: Для определения показаний к хирургическому лечению и планированию операции по поводу фармакорезистентной эпилепсии обязательна синхронная регистрация ЭЭГ и видеозаписи семиологии нескольких эпилептических приступов для исключения их психогенного характера и локализации зоны начала приступа. Для этого используют многосуточное видео-ЭЭГ-мониторирование скальповыми или инвазивными электродами, продолжительность которого может достигать нескольких суток и даже недель.

Рекомендуется при проведении скальпового видео-ЭЭГ-мониторирования у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией во время подготовки к хирургическому лечению использовать фиксированные к скальпу чашечковые электроды, расположенные согласно международной схеме 10 - 20, а при подозрении на височную форму эпилепсии дополнительно устанавливать электроды в проекции нижних отделов височных долей по схеме 10 - 10 (нижняя височная цепочка) m [235].

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

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

Рекомендуется проведение видео-ЭЭГ-мониторинга электродами, имплантированными в полость черепа (субдуральных, глубинных, овального отверстия, скуловых) пациентам с фармакорезистентной эпилепсией при невозможности локализовать зону начала приступа с помощью видео-ЭЭГ-мониторинга, выполненного скальповыми электродами [236].

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

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

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

1 Рекомендуется запись видео-ЭЭГ-мониторинга по меньшей мере в течение 1 часа ребенку с подозрением на синдром Отахара с целью записи приступной ЭЭГ и для возможности оценки

межприступной ЭЭГ как сна, так и бодрствования [227, 469].

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

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

1 **Рекомендуется** запись видео-ЭЭГ-мониторинга в динамике по меньшей мере в течение 1 часа ребенку с подозрением на синдром Отахара с целью оценки эффективности лечения [227, 469].

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

1 **Рекомендуется** видео-ЭЭГ-мониторирование с записью ЭЭГ бодрствования и сна ребенку с подозрением на доброкачественные семейные, несемейные неонатальные и инфантильные судороги с целью оценки приступной и межприступной ЭЭГ [227, 469].

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

Комментарии: Межприступная ЭЭГ нормальна или с незначительными эпилептиформными или неэпилептиформными фокальными или мультифокальными изменениями (Grintonetal., 2015). Изредка регистрируется паттерн «thetapointualternant», но он не специфичен для синдрома. Если удается записать приступ, то он начинается с диффузного билатерального уплощения активности в течение 5 - 20 секунд (соответствует тонической фазе приступа и/или апноэ) с последующим развитием фокальных или билатеральных ритмичных высокоамплитудных волн, а затем с появлением острых волн в лобных, височных и центральных отведениях.

1 **Рекомендуется** запись видео-ЭЭГ-мониторинга по меньшей мере в течение 1 часа, с включением сна, ребенку с фокальными приступами с ранним началом с целью записи приступной ЭЭГ и для возможности оценки межприступной ЭЭГ как сна, так и бодрствования [227, 469].

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

1 **Рекомендуется** запись видео-ЭЭГ-мониторинга в динамике по меньшей мере в течение 1 часа, с включением сна, ребенку с фокальными приступами с ранним началом с целью оценки эффективности терапии [227, 469].

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

1 **Рекомендуется** видео-ЭЭГ-мониторинг с включением сна и по крайней мере 10 минут после сна ребенку с подозрением на наличие инфантильных спазмов с целью подтверждения типа приступов и характеристики межприступной ЭЭГ [227, 469].

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

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

1 Рекомендуется видео-ЭЭГ-мониторинг в динамике с включением сна и по крайней мере 20 - 30 минут после сна ребенку с диагнозом синдрома инфантильных спазмов (синоним - синдрома Веста) с целью оценки эффективности терапии [227, 469].

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

1 Рекомендуется длительный видео-ЭЭГ-мониторинг с включением сна ребенку с подозрением на инфантильные спазмы при наличии разных типов приступов (не только спазмов) с целью подтверждения типа приступов, изменении характера приступов, или при отсутствии эффекта от терапии с целью уточнения диагноза [227, 469].

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

1 Рекомендуется видео-ЭЭГ-мониторинг бодрствования и сна ребенку с подозрением на синдром Драве и Драве-подобные синдромы с целью уточнения диагноза [227, 469].

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

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

1 Рекомендуется видео-ЭЭГ-мониторинг бодрствования и сна в динамике ребенку с диагнозом синдрома Драве и Драве-подобного синдрома с целью оценки эффективности терапии [227, 469].

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

1 Рекомендуется видео-ЭЭГ-мониторинг бодрствования и сна ребенку такой продолжительности, чтобы были зафиксированы приступы (желательно их серия) ребенку с подозрением на злокачественную эпилепсию детства с мигрирующими фокальными приступами с целью уточнения диагноза [227, 469].

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

Комментарии: *Типичный «мигрирующий» приступный паттерн служит наряду с клиническими проявлениями важной составляющей синдрома. Приступный паттерн,*

локализованный в одной области и состоящий из ритмичной активности альфа-тета диапазона с ритмичными спайками и спайк-волнами, постепенно замедляется и останавливается. В этот момент он возникает в соседней области и прогрессивно по ней распространяется. При частых приступах приступный паттерн часто перемещается из одного полушария в другое.

1 **Рекомендуется** видео-ЭЭГ-мониторинг бодрствования и сна ребенку с фебрильными судорогами плюс и с генетической эпилепсией фебрильными судорогами плюс с целью уточнения диагноза [227, 469].

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

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

1 **Рекомендуется** видео-ЭЭГ-мониторинг бодрствования и сна ребенку с неклассифицированной энцефалопатией развития и эпилептической для подтверждения диагноза [100, 227, 469].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

1 **Рекомендуется** видео-ЭЭГ-мониторинг с включением сна пациентам с возрастзависимой эпилепсией детства с центротемпоральными спайками (синоним роландической) в том случае, если рутинная ЭЭГ не информативна, с целью подтверждения диагноза [227, 469].

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

1 **Рекомендуется** видео-ЭЭГ-мониторинг с включением сна пациентам с возрастзависимой эпилепсией детства с центротемпоральными спайками в том случае, если приступы частые, и есть подозрение на наличие структурной эпилепсии; при развитии атипичных абсансов и/или дроп атак и/или бессудорожного статуса, а также генерализованных тонико-клонических приступов бодрствования; при появлении серьезных трудностей обучения и речевых проблем с целью уточнения диагноза [227, 469].

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

Комментарии: На структурный характер этиологии эпилепсии может указывать изменение морфологии центротемпоральных спайков во сне, особенно развитие быстрых спайков или полиспайков, увеличение медленных волн, эпизоды депрессии ритма. Не характерны для данного синдрома значительное замедление основной биоэлектрической активности (фокальное или диффузное), пробеги диффузных билатеральных/генерализованных разрядов спайк-медленная волна длительностью более 3 секунд, а также отсутствие активации эпилептиформных разрядов во сне. Наличие продолженной спайк-волновой активности во сне при наличии соответствующей клинической симптоматики (регресса психоречевого развития,

частых фармакорезистентных приступов, приступов, не характерных для данного синдрома) может указывать на атипичную эволюцию синдрома.

1 **Рекомендуется** видео-ЭЭГ-мониторинг с включением сна пациентам с возрастзависимой эпилепсией с вегетативными приступами (синдромом Панайотопулоса) в том случае, если рутинная ЭЭГ не информативна, с целью подтверждения диагноза[227, 469].

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

1 **Рекомендуется** видео-ЭЭГ-мониторинг (с записью электромиографии с дельтовидных мышц) с включением сна пациентам с подозрением на наличие миоклонико-атонической эпилепсии с целью подтверждения диагноза [227, 469].

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

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

1 **Рекомендуется** видео-ЭЭГ-мониторинг с включением сна пациентам с возрастзависимыми эпилепсиями (с центротемпоральными спайками и с вегетативными симптомами) для оценки эффективности терапии и при решении вопроса о завершении лечения[227, 469].

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

Комментарии: *Наличие центротемпоральных разрядов не является поводом для продолжения терапии, они могут сохраняться длительно (до возраста 14 - 18 лет), не сопровождаясь эпилептическими приступами. Для решения вопроса об отмене терапии важна продолжительность клинической ремиссии.*

1 **Рекомендуется** видео-ЭЭГ-мониторинг (с записью электромиографии с дельтовидных мышц) с включением сна пациентам с подозрением на наличие синдрома Леннокса - Гасто с целью подтверждения диагноза[227, 469].

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

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

1 **Рекомендуется** видео-ЭЭГ-мониторинг (с записью электромиографии с дельтовидных мышц) пациенту с подозрением на или наличием миоклонуса (позитивного и негативного) и атонических приступов с целью подтверждения типа приступа [227, 469].

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

1 **Рекомендуется** пролонгированный видео-ЭЭГ-мониторинг бодрствования (с записью электромиографии с дельтовидных мышц) пациентам с подозрением на наличие миоклонических абсансов с целью подтверждения диагноза [227, 469].

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

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

1 **Рекомендуется** видео-ЭЭГ-мониторинг бодрствования и сна с подсчетом спайк-волнового индекса пациенту с подозрением на наличие энцефалопатии развития и/или эпилептической с активацией спайк-волновых разрядов во сне (син. эпилептической энцефалопатии с продолженной спайк-волновой активностью во сне/ электрическим эпилептическим статусом сна) или на наличие синдрома Ландау - Клеффнера с целью подтверждения диагноза [227, 469].

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

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

1 **Рекомендуется** видео-ЭЭГ-мониторинг бодрствования и сна с подсчетом спайк-волнового индекса в динамике пациенту с диагнозом энцефалопатии развития и/или эпилептической с активацией спайк-волновых разрядов во сне (синоним эпилептической энцефалопатии с продолженной спайк-волновой активностью во сне, электрическим эпилептическим статусом сна) или с синдромом Ландау - Клеффнера с целью оценки эффективности терапии [227, 469].

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

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

1 **Рекомендуется** видео-ЭЭГ-мониторинг бодрствования пациенту с подозрением на наличие абсансов в тех случаях, если рутинная ЭЭГ не позволяет выявить абсанс, если на рутинной ЭЭГ есть четкое фокальное начало абсанса и персистирующие фокальные спайки в одной зоне, при отсутствии эффекта от проводимой терапии с целью уточнения диагноза [227, 469].

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

2.4.4. Магнитно-резонансная томография

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

Первоначальные протоколы МРТ для пациентов с эпилепсией включали, в дополнение к стандартному исследованию, импульсные последовательности толщиной среза 3 мм, с пространственным разрешением 0,7 x 0,7 — 0,8 x 0,8 мм, выполненные на аппаратах МРТ 1,5 Т, ориентированные параллельно и перпендикулярно оси гиппокампа. Такие протоколы давали дополнительную информацию о структурных изменениях височных долей, но значительно увеличивали время исследования с риском возникновения приступа и динамических артефактов во время проведения МРТ. Предусматривали также отдельные протоколы для пациентов с темпоральной, экстратемпоральной и другими видами эпилепсии [237]. Появление сверхвысокопольных МРТ и импульсных последовательностей с изотропным вокселем на аппаратах МРТ 1,5-3Т привели к созданию нового протокола структурной МРТ.

Высокое пространственное разрешение и контрастность изображения с охватом всего головного мозга при 3 Т МРТ напрямую связана с напряженностью магнитного поля. Тонкие структурные юкстакортикальные изменения, характерные для кортикальных дисплазий, склероза гиппокампа, аномалий развития головного мозга, требуют применения импульсных последовательностей минимальной толщиной среза (1-2мм и менее) с изотропным вокселем (то есть с элементами объемного образования в форме куба с равными гранями, снижающими эффект частичного объема). Согласно протоколу HARNESS-MRI (унифицированный протокол нейровизуализации с использованием МРТ при эпилепсии) структурная МРТ, независимо от марки аппарата МРТ, включает основные импульсные последовательности [238, 239] (таб. 9).

Таблица 9. Импульсные последовательности и характеристики МРТ при эпилепсии

Импульсная последовательность	Толщина среза	Размер вокселя, мм	Плоскость сканирования	Задача применения
T2-взвешенная (T2 TSE)	1 — 2 мм	0,4 x 0,4 x 2	аксиальная, коронарная	Оценка структуры гиппокампа
T1-взвешенные (T1 GRE MPRAGE)	1 мм и менее	1,0 x 1,0 x 1,0	сагиттальная	Оценка анатомии коры и белого вещества, диагностика дисплазий
T2 инверсия/восстановление с насыщением (отсечением) сигнала от свободной жидкости (T2 TSE FLAIR/TIRM)	1 мм	1,0 x 1,0 x 1,0	сагиттальная	Диагностика очаговых изменений, в т.ч. склероза гиппокампа

Импульсная последовательность	Толщина среза	Размер вокселя, мм	Плоскость сканирования	Задача применения
MP-диффузия (DWI)	3 мм	1,5 x 1,5 x 3	аксиальная	Дифференциальная диагностика ишемии, опухолей
Импульсная последовательность, взвешенная по неоднородности магнитного поля (SWI/SWAN/T2 Gre*)	1 — 2 мм	1,0 x 1,0 x 1,0	аксиальная	Диагностика кровоизлияний, сосудистых мальформаций, микрокровоизлияний в опухоль

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

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

- **Рекомендуется** проведение структурной МРТ головного мозга (не менее 1,5 тесла) пациентам, впервые в жизни перенесшим неспровоцированный эпилептический приступ, для выявления возможной причины заболевания [238, 239].

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

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

- **Рекомендуется** повторение МРТ головного мозга на аппарате 3 Т по эпилептологическому протоколу пациентам с эпилепсией (по показаниям), независимо от результатов предыдущих исследований (исключение составляют пациенты с идиопатической генерализованной эпилепсией) [238 - 240].

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

Комментарий: Обязательно проведение МРТ 3T по эпилептологическому протоколу пациентам с фармакорезистентной эпилепсией для рассмотрения вопроса о хирургическом лечении. Отсутствие очаговых изменений при первичном МРТ, выполненном на аппарате МРТ 1,5T по стандартной методике, не исключает диагноза эпилепсии; тонкие структурные юстакортикальные изменения на аппарате МРТ 1,5T не диагностируются в 50% случаев [241]. У 20 - 30% пациентов с височной эпилепсией и у 20 - 40% пациентов с экстратемпоральной эпилепсией при МРТ структурные изменения не определяются (МР-негативная эпилепсия) [242]. Отрицательный результат первичного обследования может также быть обусловлен отсутствием опыта у исследователя либо артефактами от движений пациента.

● **Рекомендуется** проведение МРТ головного мозга в динамике у пациентов с доказанной МР-позитивной эпилепсией (по показаниям), а также в послеоперационном периоде [239, 243].

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

Комментарий: проведение МРТ по эпилептологическому протоколу в динамике улучшает диагностику прогрессирующей атрофии височных долей при склерозе гиппокампа и уточняет прогноз для пациента [238]. В послеоперационном периоде контроль МРТ помогает оценить эффективность резекции и выявить дополнительные потенциальные очаги эпилептиформной активности [243, 244].

● **Рекомендуется** включение одновоксельной МР-спектроскопии по водороду у пациентов с височной эпилепсией и подозрением на склероз гиппокампа (по показаниям) [245, 249, 470].

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

Комментарий: В сложных случаях, у пациентов с двусторонним поражением, при отсутствии характерных морфологических изменений при структурной МРТ, у пациентов с сопутствующей патологией (например, на фоне возрастной атрофии височных долей) рекомендуется дополнительно использовать функциональные МР-методики. МР-спектроскопия оценивает метаболическую активность области гиппокампов. Асимметричное снижение содержания типичных метаболитов (N-ацетиласпартата, креатина и креатинфосфата) считается типичным для склероза гиппокампа и помогает поставить диагноз в начальных стадиях заболевания и при атипичном (парциальном) поражении, двустороннем склерозе, у пожилых пациентов [240]. Исследование может проводиться только на аппаратах МРТ 3 T и затруднено технически при значительной атрофии височных долей.

● **Рекомендуется** волуметрия гиппокампов и височных долей у пациентов с височной эпилепсией (по показаниям) [240, 249].

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

Комментарий: *волюметрия (морфометрия) - постобработка изображений с изотропным вокселем с достоверным измерением объема коры мозга, белого вещества и гиппокампов помогает диагностировать склероз гиппокампа и атрофию височной доли на начальных стадиях заболевания, оценить динамику течения, провести дифференциальный диагноз с нейродегенеративными заболеваниями. У пациентов с височной эпилепсией отмечают невидимое при визуальной оценке уменьшение объема гиппокампа, таламуса и височной доли в целом со стороны склероза [248, 106].*

- **Рекомендуется** обучение врачей-рентгенологов интерпретации МРТ у пациентов с эпилепсией [238].

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

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

2.4.5. Рентгеновская компьютерная томография

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

- **Рекомендуется** назначение КТ головного мозга взрослым пациентам (старше 18 лет), впервые перенесшим единичный неспровоцированный эпилептический приступ, как первичное исследование при отсутствии возможности выполнить МРТ [249, 250].

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

- **Рекомендуется** назначение МРТ головного мозга детям, впервые перенесшим неспровоцированный эпилептический приступ. Другие методы нейровизуализации рассматриваются только при невозможности выполнить МРТ [246].

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

Комментарий: КТ назначается для исключения острой нейрохирургической патологии: внутричерепных кровоизлияний, в том числе после разрыва аневризм и мальформаций головного мозга, ОНМК по ишемическому типу, опухолей с дислокационным синдромом, черепно-мозговой травмы. Отсутствие изменений головного мозга при КТ не доказывает отсутствие эпилепсии. При наличии нетравматического внутричерепного кровоизлияния рекомендуется КТ-ангиография интракраниальных артерий для выявления источника кровоизлияния. При подозрении на опухоль головного мозга рекомендуется КТ головного мозга с контрастным усилением. КТ головного мозга под навигацию при планировании установки инвазивных электродов и хирургического лечения проводится толщиной среза 1 мм с захватом мягких тканей лица и головы, для лучшей корегистрации с навигационной системой и снижении травматизации окружающих структур головного мозга.

2.4.6 Позитронно-эмиссионная томография

Введение: Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) - метод лучевой диагностики, основанный на способности радиоактивного изотопа накапливаться в тканях, обладающих высокой метаболической активностью. В клинической практике ПЭТ используется с начала 1990-х гг. В диагностике эпилептогенных поражений используют гибридные методики: позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией головного мозга (ПЭТ-КТ), которые обладают большим пространственным разрешением и лучшей анатомической корреляцией. В качестве метаболического маркера применяют флудексозиглюкозу [18F] (18F-фтордезоксиглюкозу, 18F-ФДГ) - аналог природной глюкозы, позволяющий оценить гликолитическую активность ткани. При внутривенном введении 18F-ФДГ интенсивно накапливается в тканях с высоким уровнем гликолиза (головной мозг, мышцы, миокард, органы ЖКТ, печень). ПЭТ-КТ проводится у пациентов с эпилепсией в околоприступном и межприступном периоде. Типичным для межприступного периода считается локальный асимметричный гипометаболизм височной доли на стороне склероза гиппокампа, что связано с нарастающей атрофией и снижением уровня гликолиза указанной области. Для адекватного проведения и интерпретации ПЭТ-КТ необходима подготовка пациента с соблюдением пищевого режима, отказом от физических нагрузок и отменой ряда лекарственных препаратов. Противопоказаниями к исследованию считают беременность, инфекционные заболевания, гипергликемию. Наиболее эффективным считается использование ПЭТ-КТ при МР-негативной эпилепсии и как метод предоперационной подготовки [251].

- **Рекомендуется** назначение ПЭТ-КТ при отсутствии типичных изменений по данным МРТ у пациентов с установленным диагнозом эпилепсия, а также при решении вопроса о хирургическом лечении [251, 252].

Комментарий: *асимметричный локальный гипометаболизм височной доли у пациентов с двусторонним поражением височных долей либо при отсутствии характерных признаков склероза гиппокампа при МРТ считается достаточным основанием для решения вопроса о хирургическом лечении, так как является благоприятным фактором в плане долгосрочного прогноза контроля приступов [253].*

2.5 Другие диагностические исследования

2.5.1. Диагностика моногенных вариантов идиопатических эпилепсий

Для установления этиологии моногенных вариантов эпилепсий используются несколько молекулярно-генетических методов: автоматическое секвенирование по Сэнгеру, а также одновременный анализ мутаций в нескольких генах. Для диагностики заболеваний, характеризующихся специфическими клиническими признаками целесообразно проводить анализ мутаций в отдельных генах, ответственных за их возникновение. К таким заболеваниям относятся туберозный склероз, нейрофиброматоз и синдром Ангельмана [21,22].

1 **Рекомендуется** молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене методом автоматического секвенирования по Сэнгеру пациенту с эпилепсией с подозрением на моногенное заболевание, для уточнения его этиологии и подбора специфической терапии [254, 255].

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

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

· **Рекомендуется** молекулярно-генетическое исследование мутации методом Сэнгера родителям пациента при выявлении у ребенка вероятно патогенной мутации или мутации с неясным клиническим значением в гене, ассоциированным с моногенным заболеванием, для уточнения значимости мутации в развитии эпилепсии и с целью прогноза деторождения [256].

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

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

· **Рекомендуется** проведение исследования генов, ассоциированных с эпилепсией, путем высокопроизводительного секвенирования (NGS): панели генов, полноэкзомного или полногеномного секвенирования, пациенту с эпилепсией с подозрением на моногенную ее природу для установления причин генетически гетерогенной группы моногенных идиопатических эпилепсий [254].

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

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

Выраженная генетическая гетерогенность моногенных заболеваний и синдромов, сопровождающихся судорогами, а также значительный размер генов, ответственных за их возникновение обуславливает необходимость использования секвенирования нового поколения для диагностики отдельного генетического варианта этой группы заболеваний.

· **Не рекомендуется** проведение высокопроизводительного секвенирования в клинической практике пациентам с фокальными или генерализованными эпилепсиями с предположительно мультифакторным типом наследования с целью установления этиологии эпилепсии [257].

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

Комментарии: в редких случаях как при фокальных, так и при генерализованных эпилепсиях, особенно при наличии нескольких членов семьи с эпилепсией, может иметь место моногенная природа. В такой клинической ситуации генетическое исследование показано (например, при аутосомно-доминантной роландической эпилепсии или некоторых структурных формах эпилепсии, ассоциированные с нарушением нейрональной миграции или кортикальной организации).

· **Рекомендуется** цитогенетическое исследование (кариотип) пациенту с эпилепсией при подозрении на хромосомную природу эпилепсии с целью уточнения ее этиологии [258].

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

· **Рекомендуется** проведение хромосомного микроматричного анализа пациентам с эпилепсией, у которых предполагается хромосомный синдром, но при проведении стандартного кариотипирования количественных и структурных перестроек не выявлено [259].

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

Комментарии: Диагностика хромосомных синдромов, обусловленных микроаномалиями хромосом, размером менее 10 млн п.н. (делециями и дупликациями) проводится с использованием хромосомного микроматричного анализа, направленного на анализ вариаций числа копий ДНК у детей с эпилепсией с использованием SNP олигонуклеотидных микроматриц. Подозрение на хромосомную природу заболевания возникает в том случае, когда у пациента с эпилепсией, рожденного в срок с низким весом, ранее психомоторное развития протекало с задержкой, имеется множество стигм дисэмбриогенеза и/или пороки развития

нескольких органов или систем организма. Некоторые виды хромосомной патологии могут быть диагностированы только методом кариотипа из свежей крови, такие как синдром кольцевой 20 хромосомы, характеризующийся сочетанием трудностей обучения с раннего возраста и бессудорожного эпилептического статуса и других типов эпилептических приступов.

· **Рекомендуется** полногеномное секвенирование пациенту с эпилепсией с подозрением на ее моногенную генетическую природу в том случае, если у него не выявлено причины эпилепсии при экзомном секвенировании с целью уточнения диагноза и подбора терапии [254].

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

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

· **Рекомендуется** пересмотр нативных данных экзомного или геномного секвенирования (представленных в формате fastQ) с предполагаемой генетической эпилепсией, если ранее не был установлен точный молекулярно-генетический диагноз [260].

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

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

· **Рекомендуется** проведение анализа метилирования (метил-чувствительная ПЦР) CpG островков в области промотора гена SNRPN на хромосоме 15q11-q13 у ребенка с эпилепсией при подозрении на наличие у него синдрома Ангельмана с целью подтверждения диагноза [261].

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

Комментарии: Судороги - один из частых симптомов у пациентов с синдромом Ангельмана. Кроме эпилепсии у пациентов отмечается походка по типу «механической куклы», задержка речевого развития и характерная медленноволновая активность на межприступной ЭЭГ. Анализ метилирования позволяет выявить две основные причины возникновения синдрома-делеции в области хромосомы 15q11-q13 и однородительскую дисомию. В норме, у здоровых людей метилирован материнский аллель и не метилирован отцовский аллель в регионе 15q11-q13, что можно определить с помощью исследования промоторной области гена SNRPN (малого ядерного рибонуклеопротеина полипептида N) путем полимеразной цепной реакции (ПЦР). При синдроме Ангельмана анализ определяет неметилированный аллель отцовского происхождения при отсутствии метилированного материнского аллеля. Нормальный профиль

метиляции не исключает синдром Ангельмана, потому что в 20 - 25% случаев этот синдром обусловлен мутацией гена UBE3A, и не сопровождается изменением метилирования.

2.5.2. Особенности клинических проявлений наследственных болезней обмена (НБО), сопровождающихся судорогами

Наследственные болезни обмена веществ, сопровождающиеся судорогами, – обширная группа моногенных заболеваний, обусловленных мутациями в генах, белковые продукты которых участвуют в сложных биохимических реакциях. Возникновение судорожного синдрома наблюдается в структуре симптомокомплексов более 200 нозологических форм, относящихся к различным классам НБО, в том числе аминокислородопатий, органических ацидурий, пероксисомных, митохондриальных и лизосомных болезнях накопления. Большинство заболеваний этой группы имеют аутосомно-рецессивный, X-сцепленный рецессивный и митохондриальный тип наследования. Патогенез развития эпилепсии при этих группах нейрометаболических заболеваний, чаще всего, связан с дефицитом фермента, обусловленным мутациями в кодирующем его гене, что приводит к накоплениям метаболитов, предшествующих ферментативному блоку, оказывающих токсичное действие на клетки различных органов, вызывая их гибель. В связи с этим может поражаться как один «орган-мишень», так и несколько органов или систем, в том числе центральная и периферическая нервная система, скелетно-мышечная, сердце, печень, поджелудочная железа и даже кожа.

Особенностями клинических проявлений НБО, позволяющих заподозрить их наличие являются:

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

Диагностика НБО

Диагностика наследственных нарушений обмена веществ может осуществляться на трех уровнях.

Первый уровень направлен на определение количества метаболитов нарушенных реакций. Он осуществляется с помощью тандемной масс-спектрометрии и высокожидкостной хроматографии органических кислот и газовой хроматографии/масс-спектрометрии мочи. С помощью этого метода диагностируются основные нозологические формы аминокислородопатий, органических ацидурий и болезней нарушения бета окисления жирных кислот. Достоинства заключаются в скорости и дешевизне исследований, однако, маркеры могут обладать низкой

специфичностью. Базовую информацию для дальнейшего диагностического поиска могут дать исследования кислотно-основного состава крови (включающим уровень pH), глюкозы, аммония, лактата, кетонов мочи и печеночного профиля. Одним из наиболее важных тестов является определение уровня сахара крови, так как гипогликемия является одним из частых симптомов НБО, сопровождающихся судорогами.

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

Второй уровень – исследование активности определенного фермента или группы ферментов.

Третий уровень – ДНК диагностика, направленная на поиск мутаций в генах с помощью автоматического секвенирования по Сэнгеру, или использование метода высокопроизводительного секвенирования (NGS): панели генов, полноэкзомное и полногеномное секвенирование.

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

Рекомендовано комплексное определение концентрации на аминокислоты и ацилкарнитины в крови методом tandemной масс-спектрометрии, а также исследование аминокислот и метаболитов в моче пациенту с эпилепсией с подозрением на врожденный дефект метаболизма с целью уточнения этиологии эпилепсии и подбора терапии [262, 471].

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

Комментарии ТанDEMная масс - спектрометрия является методом скрининга, направленного на анализ метаболитов, изменение концентрации которых обнаруживается при

наследственных аминокислородопатиях, органических ацидуриях и нарушениях бета-окисления жирных кислот, в симптомокомплексе которых наблюдаются судороги.

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

· **Рекомендовано** комплексное определение концентрации органических кислот в крови и комплексное определение содержания органических кислот в моче методом высокожидкостной хроматографии пациенту с эпилепсией с подозрением на врожденный дефект метаболизма с целью уточнения этиологии эпилепсии и подбора терапии [263].

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

· **Рекомендован** комплекс исследований для диагностики недостаточности среднецепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот и комплекс исследований для диагностики недостаточности длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот пациенту с эпилепсией с подозрением на врожденный дефект метаболизма из группы нарушения обмена жирных кислот и пероксисомных болезней, сопровождающихся судорогами, для уточнения этиологии эпилепсии и подбора терапии [264].

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

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

· **Рекомендуется** исследование кислотно-основного состояния и газов крови ребенку с эпилепсией с подозрением на врожденный дефект метаболизма для поиска этиологии эпилепсии [265].

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

· **Рекомендуется** исследование уровня молочной кислоты в крови пациенту с эпилепсией с подозрением на митохондриальную природу для уточнения этиологии эпилепсии и подбора терапии [266].

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

Комментарий: *существенное повышение лактата может свидетельствовать о митохондриальной природе эпилепсии.*

· **Рекомендуется** исследование уровня пировиноградной кислоты в крови пациенту с эпилепсией с подозрением на ее митохондриальную природу для уточнения этиологии

эпилепсии и подбора терапии [266].

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

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

2.5.3. Особенности клинических проявлений хромосомных синдромов, сопровождающихся судорогами

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

2.5.4. Способы диагностики хромосомных синдромов, сопровождающихся судорогами

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

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

Необходимо иметь в виду, что при проведении этого анализа не определяется наличие однородительских дисомий и транслокаций хромосом, а также перестройки за гранью разрешающей способности метода.

· **Рекомендуется** исследование кариотипа пациенту с эпилепсией при подозрении на наличие хромосомной патологии [258, 267]:

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 3).

· **Рекомендуется** проведение хромосомного микроматричного анализа пациенту с эпилепсией при подозрении на хромосомную патологию при условии нормального кариотипа [259].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4).

2.5.5. Диагностические мероприятия при оказании паллиативной помощи при эпилепсии у детей

· **Рекомендуются** первичные консультации врачей и иных специалистов из медицинской организации или ее структурного подразделения, оказывающего специализированную паллиативную медицинскую помощь детям с формами эпилепсии, относящимся к заболеваниям, ограничивающим продолжительность жизни (коды Международной классификации болезней X пересмотра G 40.4, G 40.5, G 40.9) и детям с фармакорезистентной эпилепсией, которым выполнены паллиативные нейрохирургические вмешательства (каллозотомия и субпиальные транссекции), для определения объема необходимой паллиативной медицинской помощи [268- 272].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарии: Термином «состояния, ограничивающие продолжительность жизни» (*life-limiting conditions*) у детей обозначаются состояния, при которых нет оправданной надежды на излечение и от которых дети умрут [268]. Детям с неизлечимыми заболеваниями или состояниями, сокращающими продолжительность жизни, оказывается паллиативная медицинская помощь [273]. Составленный в 2012 году на основании практического опыта пяти детских хосписов Великобритании «Словарь состояний детского возраста, ограничивающих продолжительность жизни» рубрицирован согласно разделам Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-Х) [268]. В частности, к состояниям, ограничивающим продолжительность жизни, данный словарь в блоке МКБ-10 «Эпизодические и пароксизмальные расстройства» относит коды G40.4 (Другие виды генерализованной эпилепсии и эпилептических синдромов) и G 40.5 (Особые эпилептические синдромы) [268]. Созданная в 2013 году «Директория состояний, ограничивающих продолжительность жизни» включает код МКБ-Х G40.9 (Эпилепсия неуточненная) [269]. Паллиативные нейрохирургические вмешательства у детей с фармакорезистентной эпилепсией (каллозотомия, субпиальные транссекции) [271, 272] требуют последующего оказания паллиативной медицинской помощи ребенку, что прямо следует из названия данной группы хирургических вмешательств.

· **Рекомендуются** повторные консультации врачей и иных специалистов из медицинской организации или ее структурного подразделения, оказывающего специализированную паллиативную медицинскую помощь детям с формами эпилепсии, относящимися к заболеваниям, ограничивающим продолжительность жизни (коды МКБ-XG 40.4, G 40.5, G 40.9) и детям с фармакорезистентной эпилепсией, которым выполнены паллиативные нейрохирургические вмешательства (каллозотомия и субпиальные транссекции), для определения объема необходимой паллиативной медицинской помощи и оценки ее эффективности [268 - 272].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

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

Обезболивание в лечении эпилепсии не применяется.

Показания и противопоказания к различным методам лечения – см. соответствующие разделы.

Медикаментозное лечение противосудорожными препаратами (ПЭП) является основным методом терапии эпилепсии. В большинстве случаев лечение должно начинаться сразу после установления диагноза «Эпилепсия» за исключением некоторых возрастзависимых синдромов детского возраста с редкими приступами. Цель лечения – достижение стойкой ремиссии заболевания без каких-либо значимых побочных эффектов (нервно-психических, соматических и др.); обеспечение профессиональной и социальной адаптации пациентов; сохранение оптимального качества жизни. В настоящее время в России зарегистрировано 23 ПЭП с разными механизмами действия, имеющие различный профиль эффективности и безопасности/переносимости.

Основные принципы терапии эпилепсии (выбор ПЭП в зависимости от типа приступов и формы эпилепсии/эпилептического синдрома, стартовая монотерапия, альтернативная монотерапия, рациональная политерапия, принципы комбинирования ПЭП и др.) являются общими для детей и взрослых, поэтому в основном рассматриваются в разделе «Медикаментозной терапии эпилепсии у взрослых». В разделе «Медикаментозная терапия эпилепсии у детей» рассматриваются возрастные аспекты противосудорожной терапии и лечение специфических детских эпилептических синдромов.

Введение. При назначении ПЭП необходим персонализированный подход с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента [6]. Выбор ПЭП зависит от формы эпилепсии/эпилептического синдрома, типа приступов, стадии и течения заболевания, пола, возраста, коморбидных состояний и других факторов.

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

3.1.1.1. Лечение впервые диагностированной эпилепсии

Примерно 60 - 70% пациентов с эпилепсией достигают стойкой ремиссии или существенного урежения приступов на фоне лечения ПЭП. Большинство из них достигают ремиссии на монотерапии. Лечение начинают с начальной (стартовой) дозы наиболее подходящего ПЭП для данного пациента (персонализированный подход). Дозу постепенно увеличивают (титруют) до прекращения приступов или появления побочных эффектов. Каждый препарат имеет свою схему титрации.

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

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

Рекомендуется начинать лечение взрослым пациентам с фокальной формой эпилепсии (фокальными эпилептическими приступами с/без нарушения сознания, билатеральными тонико-клоническими с фокальным дебютом) с вальпроевой кислоты**, габапентина, зонисамида, карбамазепина**, лакосамида**, ламотриджина, леветирацетама**, окскарбазепина**, примидона [274], топирамата**, фенитоина**, фенобарбитала**, эсликарбазепина в виде монотерапии с целью прекращения приступов [275–277].

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

Для примидона: Уровень убедительности рекомендаций - В, (уровень достоверности доказательств – 2).

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

*В более ранних исследованиях при оценке эффективности базовых ПЭП было показано, что удержание на терапии у пациентов с фокальными приступами было значительно выше при назначении карбамазепина** и фенитоина** в сравнении с фенобарбиталом** и примидоном. При фокальных приступах с эволюцией в билатеральные тонико-клонические приступы удержание пациентов на терапии было значительно выше при лечении карбамазепином**, фенитоином** и фенобарбиталом** в сравнении с примидоном. Более ранняя отмена примидона и фенитоина** была связана с побочными эффектами. Таким образом, при фокальных приступах фенитоин**, примидон признаются так же эффективными, но не являются препаратами первого выбора вследствие побочных эффектов. Клиническая эффективность бензобарбитала** в рандомизированных клинических исследованиях не изучалась.*

*Карбамазепин** долгие годы считался основным ПЭП для лечения пациентов с фокальными приступами; «золотым стандартом», с которым в рандомизированных клинических исследованиях сравнивали эффективность других ПЭП. Систематический обзор с сетевым метаанализом [275] показал, что длительность удержания на терапии (отражающая эффективность и переносимость) у пациентов с фокальными типами приступов, получающих ламотриджин и леветирацетам,** значительно выше в сравнении с карбамазепином**. В порядке убывания по сравнению с карбамазепином** по параметру удержания ПЭП*

распределились следующим образом: вальпроевая кислота**, зонисамид, окскарбазетин**, фенитоин**, топирамат**, габапентин, фенобарбитал**. Указанные ПЭП эффективны в лечении фокальных форм эпилепсии в режиме монотерапии.

Авторы другого метаанализа [276] рекомендуют начинать лечение с леветирацетама**, зонисамида, лакосамида**, эсликарбазепина в виде монотерапии при установлении диагноза фокальной формы эпилепсии (фокальных эпилептических приступов) у взрослых. Не было никаких статистически значимых различий в прекращении приступов через 6 и 12 месяцев при приеме указанных ПЭП. Все указанные ПЭП оказались эффективными и представляют собой подходящую альтернативу карбамазепину**.

Системный метаанализ [277], включающий 65 РКИ, в который вошел анализ использования леветирацетама**, ламотриджина, окскарбазепина**, топирамата**, вальпроевой кислоты** установил, что данные ПЭП являются эффективными для начальной монотерапии у взрослых. ПЭП не демонстрировали никаких признаков превосходства или неполноценности по сравнению с карбамазепином**, который считается стандартным лечением фокальной эпилепсии.

В рандомизированном клиническом исследовании [278] показано, что лакосамид** сравним по клинической эффективности с карбамазепином** у больных с впервые диагностированной эпилепсией.

Согласно результатам систематического обзора [279], нет однозначных доказательств, на основании которых возможен выбор между карбамазепином** и вальпроевой кислотой**. В работе взяты такие критерии как «время до отмены ПЭП» (удержание на терапии), «ремиссия на протяжении 12-месяцев», «время до первого приступа». По результатам исследования подтверждается рекомендация использования карбамазепина** в качестве ПЭП первого выбора у пациентов с фокальной эпилепсией.

При сравнительном анализе карбамазепина** и топирамата** [280] были получены данные, что карбамазепин** с меньшей вероятностью будет отменен и что 12-месячная ремиссия будет достигнута раньше, чем при применении топирамата**.

Систематический обзор 13 РКИ [281], сравнивающих карбамазепин** и ламотриджин, показал, что оба ПЭП в качестве монотерапии являются эффективными в лечении фокальных форм эпилепсии. Время прекращения приема («удержания») раньше наступала при монотерапии карбамазепином**. Наиболее распространенная причина прекращения приема – побочные эффекты: в 51% у карбамазепина** от общего числа случаев отмены против 36% у ламотриджина. Второй причиной отмены препарата был рецидив приступов на фоне лечения: 8% пациентов принимающих карбамазепин** и 15% ламотриджин. Полученные результаты также свидетельствуют о том, что рецидив приступов после начала лечения ламотриджином может произойти раньше, чем при лечении карбамазепином**, а ремиссия приступов в течении 6 месяцев может произойти раньше на карбамазепин**, чем на ламотриджин.

*В проспективном двойном-слепом рандомизированном исследовании [282] был показан эквивалентный эффект леветирацетама** и карбамазепина** для достижения ремиссии приступов при впервые диагностированной фокальной эпилепсии.*

*Один из выводов научной группы исследования «КОМЕТ» гласит, что терапия леветирацетамом** не превосходит лечение карбамазепином** и ламотриджином в стандартных дозах у пациентов с впервые диагностированной эпилепсией [283].*

*В проведенном исследовании стандартных и новых ПЭП (Standart And New Antiepileptic Drugs, SANAD) с участием пациентов с фокальной эпилепсией (n = 1721) сравнивалась эффективность карбамазепина**, габапентина, ламотриджина, окскарбазепина**, топирамата** (проспективное, в параллельных группах, открытое, рандомизированное исследование в условиях реальной клинической практике в течение 12 мес., с точки зрения времени до констатации отсутствия эффекта терапии) [284]. Ламотриджин по клинической эффективности значительно превосходил карбамазепин** и окскарбазепин**, которые в свою очередь значительно превосходили габапентин и топирамат**. Эти различия в эффективности сохранялись в течение 6 лет. С точки зрения переносимости ламотриджин и габапентин значительно превосходили окскарбазепин**, который значительно превосходил карбамазепин** и топирамат**.*

*Интересным является научный подход оценки эффективности ПЭП при различных типах приступов. В 2013 г. экспертная группа МПЭЛ выпустила обзор эффективности начальной монотерапии у пациентов с недавно диагностированными или нелеченными различными эпилептическими приступами и двумя эпилептическими синдромами [285]. Результаты были основаны на 64 РКИ и 11 метаанализах, завершенных за последние 72 года. Авторы пришли к следующим выводам по уровням доказательности для взрослой когорты пациентов: взрослые с фокальными приступами – эффективность установлена: карбамазепин**, леветирацетам**, фенитоин**, зонисамид; вероятно эффективен: вальпроевая кислота**; возможно эффективен: габапентин, ламотриджин, окскарбазепин**, фенобарбитал**, топирамат**; потенциально эффективен: клоназепам**, примидон; пожилые люди с фокальными приступами – эффективность установлена: габапентин, ламотриджин; вероятно эффективен: нет ПЭП; возможно эффективен: карбамазепин**; потенциально эффективен: топирамат**, вальпроевая кислота**.*

*Авторы системного обзора, оценивавших эффективность клоназепама**, пришли к выводу об отсутствии доказательств для рекомендации данного ПЭП взрослым пациентам с фокальными формами эпилепсии в виде монотерапии [286].*

Рекомендуется начинать лечение у пожилых пациентов (старше 65 лет) с фокальной формой эпилепсии (фокальными эпилептическими приступами с/без нарушения сознания, с билатеральными тонико-клоническими с фокальным дебютом) с леветирацетама**, ламотриджина в виде монотерапии с целью прекращения приступов [287].

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

Комментарии: Показана лучшая переносимость (меньшая частота побочных эффектов) у леветирацетама**, ламотриджина, габапентина в сравнении с карбамазепином** у пожилых пациентов [287, 288]. Пожилым пациентам с учетом снижения функции почек, накоплении коморбидных заболеваний, сопутствующей терапии рекомендуется начинать терапию с более низких доз ПЭП, выбирать более низкий темп титрации. Необходимо также учитывать возможное фармакокинетическое взаимодействие ПЭП с другими препаратами, получаемыми пациентом.

Ламотриджин и леветирацетам** являются более предпочтительными по сравнению с карбамазепином** у пожилых пациентов с фокальными формами эпилепсии по причине их лучшей переносимости и небольшой вероятности фармакокинетического взаимодействия с другими препаратами [287].

· **Рекомендуется** начинать лечение у пожилых пациентов (старше 60 лет) с фокальной формой эпилепсии (фокальными эпилептическими приступами с/без нарушения сознания, с билатеральными тонико-клоническими с фокальным дебютом) с габапентина в виде монотерапии с целью прекращения приступов [288].

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

Комментарии: Габапентин по эффективности сравним с карбамазепином** и лучше переносится у пациентов старше 60 лет с впервые диагностированной фокальной эпилепсией. Применение габапентина приводит к урежению частоты приступов у пациентов старше 60 лет [288].

Выбрав препарат, врач должен назначить индивидуальную эффективную дозу. Доза ПЭП постепенно повышается (согласно схеме титрации) до достижения ремиссии приступов или появления побочных эффектов. Предпочтительны ретардные формы ПЭП, которые можно принимать 1 - 2 раза в сутки, что повышает комплаентность пациента к лечению. Как правило, это ПЭП нового и новейшего поколения.

Только после достижения максимально переносимой дозы и отсутствия у пациента ремиссии приступов можно говорить о неэффективности ПЭП и планировать замену на ПЭП следующей очереди выбора в виде вторичной монотерапии либо перейти к рациональной политерапии. Знание механизмов действия ПЭП приобретает наибольшее значение при выборе препаратов для комбинированной терапии. В настоящее время у экспертов нет однозначного ответа на вопрос «комбинировать или заменять» после первой неудачной монотерапии. В целом принято считать, что замена ПЭП более целесообразна при плохой переносимости и малой эффективности первого препарата, в то время как рациональная политерапия возможна в случае хорошей переносимости первого ПЭП, но недостаточной его эффективности.

Известные механизмы действия, начальные и среднетерапевтические дозы ПЭП, схемы титрации в сокращенном виде указаны в приложении №А3.

3.1.1.1.2. Лечение впервые диагностированной генерализованной эпилепсии (генерализованных приступов)

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

Наиболее часто генерализованные формы эпилепсии дебютирует в детском и подростковом возрасте. «Тезисы-рекомендации» по лечению данных форм будут представлены в соответствующем разделе.

Рекомендуется начинать лечение у взрослых пациентов с генерализованными формами эпилепсии (с генерализованными тонико-клоническими приступами) с вальпроевой кислоты**, карбамазепина**, ламотриджина, окскарбазепина**, топирамата**, фенитоина**, фенobarбитала** в виде монотерапии с целью прекращения приступов [275].

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

Комментарии: Длительное время препаратом выбора при генерализованных формах эпилепсии (генерализованных приступах) считались препараты вальпроевой кислоты**. Высококачественные данные обзора [275] рандомизированных контролируемых исследований монотерапии у взрослых с генерализованным началом тонико-клонических приступов (с другими генерализованными типами приступов или без них) подтверждают использование вальпроевой кислоты** в качестве первой линии лечения, но при этом демонстрируют, что ламотриджин и леветирацетам** (согласно инструкции является средством дополнительной терапии при генерализованных приступах) могут быть подходящей альтернативой вальпроевой кислоте**. Это особенно важно для женщин с детородным потенциалом, для которых вальпроевая кислота** не является препаратом выбора из-за ее высокой тератогенности.

Ламотриджин имеет сравнимую клиническую эффективность с карбамазепином** в отношении первично-генерализованных тонико-клонических приступов [282].

В РКИ вальпроевая кислота** лучше переносилась, чем топирамат**, и была более эффективной, чем ламотриджин. Авторами сделан вывод, что вальпроевая кислота** должна оставаться препаратом первого выбора для многих пациентов (прежде всего, лиц мужского пола) с генерализованными эпилепсиями. Однако из-за потенциальных побочных эффектов вальпроевой кислоты** ее использование следует ограничить у девочек и женщин репродуктивного возраста, за исключением тех случаев, когда другие методы не эффективны или противопоказаны [284, 289].

В системном обзоре, исследующим эффективность монотерапии топираматом** у пациентов с юношеской миоклонической эпилепсией, не было существенных различий в эффективности между топираматом** и вальпроевой кислотой** у пациентов, ответивших на лечение

снижением количества миоклонических или первично-генерализованных тонико-клонических приступов на 50% и более [290].

Мнение о том, что вальпроевая кислота** превосходит карбамазепин** при генерализованных тонико-клонических приступах в структуре генерализованной эпилепсии, не подтверждается этими данными [279].

Согласно системному обзору МПЭЛ (64 РКИ и 11 мета-анализов) имеется следующая доказательная эффективность начальной монотерапии у пациентов с генерализованными приступами: у взрослых с генерализованным началом тонико-клонических приступов – доказанная эффективность: нет ПЭП; вероятная эффективность: нет ПЭП; возможная эффективность: карбамазепин**, ламотриджин, окскарбазепин**, фенobarбитал**, фенитоин**, топирамат**, вальпроевая кислота**; потенциальная эффективность: габапентин, леветирацетам**; для пациентов с юношеской миоклонической эпилепсией: доказанная эффективность – нет ПЭП, вероятная эффективность – нет ПЭП, возможная эффективность – нет ПЭП, потенциальная эффективность – топирамат**, вальпроевая кислота** [285]. В этом же обзоре указано, что согласно нерандомизированным клиническим исследованиям – карбамазепин**, габапентин, окскарбазепин**, фенитоин** могут агgravировать абсансные и миоклонические приступы, а в некоторых случаях и генерализованные тонико-клонические приступы. Имеются данные о том, что ламотриджин может агgravировать миоклонические приступы при ЮМЭ.

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

3.1.1.2. Лечение фармакорезистентной эпилепсии

Введение. Фармакорезистентная эпилепсия (ФРЭ) – форма заболевания, при которой приступы продолжают, несмотря на адекватную противоэпилептическую терапию двумя ПЭП в виде монотерапии или в комбинации. Доля больных с ФРЭ варьирует от 20 до 30%. Перед коррекцией лечения необходимо убедиться в отсутствии псевдорезистентности, которая чаще всего связана с неправильным диагнозом, неправильно выбранным ПЭП или его дозой, плохой комплаентностью пациента к лечению.

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

В соответствии с общепринятым мнением, при проведении политерапии следует комбинировать ПЭП с различными механизмами действия, чтобы повысить эффективность и избежать увеличения риска возникновения нежелательных явлений. В связи с большим выбором ПЭП при переходе на политерапию необходимо учитывать фармакокинетические и фармакодинамические особенности назначаемых ПЭП, т.е. речь идет о рациональной политерапии.

Рекомендуется направлять взрослых пациентов с установленной фармакорезистентностью (ФР) в эпилептологический центр или в специализированный нейрохирургический центр для консультации врача-нейрохирурга с целью решения вопроса о возможности нейрохирургического лечения эпилепсии [373].

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

1 **Рекомендуется** назначение клобазама в качестве дополнительной терапии взрослым пациентам с эпилептическими приступами любого типа при фармакорезистентной эпилепсии с целью лечения эпилепсии [330].

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

Комментарии: клобазам зарегистрирован в РФ в 2020 г. Является препаратом третьей очереди выбора в лечении эпилепсии (преимущественно фармакорезистентной).

*Лучше переносится, чем клоназепам** (меньше седативный эффект), к нему реже, чем к клоназепаму**, развивается привыкание с истощением эффекта. Отмена препарата, также как клоназепама**, должна быть медленной, чтобы избежать синдрома отмены.*

● **Рекомендуется** введение защечного раствора #мидазолама в дозе 10 мг взрослым пациентам при возникновении кризисной ситуации с развитием судорог продолжительностью более 5 минут с целью их купирования и профилактики эпилептического статуса [434, 547].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

● **Рекомендуется** введение ректального раствора #диазепама в дозе 10 мг взрослым пациентам при возникновении кризисной ситуации с развитием судорог продолжительностью более 5 минут с целью их купирования и профилактики эпилептического статуса [434].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: ректальный раствор #диазепама и защечный раствор #мидазолама включены ВОЗ в типовый список основных лекарственных средств на 2021г, рекомендованный всем странам иметь как минимальный в наборе жизненно важных лекарств у детей и взрослых (WHO Model List of Essential Medicines – 22nd List 2021). Очень часто данные лекарственные препараты назначаются пациентам с эпилепсией, которые признаны нуждающимися в паллиативной медицинской помощи. Дети, получающие паллиативную медицинскую помощь, которым назначены диазепам ректальный и мидазолам защечный, должны иметь возможность продолжить подобранную терапию и после достижения возраста 18 лет, т.е. должна соблюдаться преемственность между детской и взрослой эпилептологической службой.

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

Рекомендуется назначать в качестве дополнительного средства у взрослых пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией (фокальными эпилептическими приступами с/без нарушения сознания, с билатеральными тонико-клоническими с фокальным дебютом): бриварацетам**, вальпроевую кислоту**, габапентин, зонисамид, лакосамид**, ламотриджин, леветирацетам**, окскарбазепин**, перампанел, прегабалин**, топирамат**, с целью прекращения приступов [292, 293, 294, 295, 528].

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

Эсликарбазепин [295].

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

Комментарии: По результатам большого системного обзора с мета-анализом [292] для выявления и сравнения профиля эффективности/переносимости 11 ПЭП показано, что все препараты были эффективнее, чем плацебо, в качестве дополнительного ПЭП к базовой терапии с редукцией приступов более 50%. Метаанализ показал, что леветирацетам**, вальпроевая кислота**, габапентин имеет лучшее сочетание по краткосрочной эффективности и переносимости. Окскарбазепин** хотя и был столь же эффективен, переносился хуже, чем эти три ПЭП. Остальные ПЭП - топирамат**, зонисамид, прегабалин**, ламотриджин, лакосамид** демонстрировали меньшую кратковременную эффективность и переносимость.

Карбамазепин**, фенитоин**, фенобарбитал** многие десятилетия использовались в качестве основных ПЭП у больных с фокальной эпилепсией в виде монотерапии. Не смотря на то, что отсутствуют рандомизированные клинические исследования, отражающие их эффективность в качестве дополнительной терапии при фокальных фармакорезистентных эпилепсиях, по мнению авторов, их назначение является обоснованным.

Рандомизированных клинических исследований, отражающих клиническую эффективность и переносимость клоназепама в качестве дополнительного ПЭП у взрослых пациентов с фокальными формами эпилепсии, нет [296].

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

3.1.1.2.2. Лечение фармакорезистентной генерализованной эпилепсии (генерализованных приступов)

Рекомендуется назначать в качестве дополнительного средства у взрослых пациентов с фармакорезистентной генерализованной эпилепсией вальпроевую кислоту** ламотриджин, леветирацетам**, перампанел**, топирамат** с целью прекращения приступов [297, 324].

Уровень убедительности рекомендаций В, (уровень достоверности доказательств – 1).

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

В основе тезиса-рекомендации лежит первый системный обзор и мета-анализ РКИ [297], в которых сравнивались ПЭП с плацебо и друг с другом при фармакорезистентной генерализованной эпилепсии. Оценивали: снижение приступов на 50% и более, достижение ремиссии приступов и побочные эффекты используемых ПЭП. Этот мета-анализ иллюстрирует, что все проанализированные ПЭП доказывают свою эффективность при фармакорезистентной генерализованной эпилепсии. Данные о влиянии перампанела на миоклонии и абсансы отсутствуют.

3.1.1.3. Лечение при неуточненной форме эпилепсии (недифференцированных приступах)

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

· **Рекомендуется** назначать взрослым пациентам с неуточненной формой эпилепсии (недифференцированных приступах) вальпроевую кислоту** с целью прекращения приступов [284, 298].

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

Комментарии: вальпроевая кислота** предлагается в качестве первой линии для пациента, чьи приступы трудно классифицировать как фокальные или генерализованные в начале лечения, с учетом предполагаемого широкого спектра действия вальпроевой кислоты**. Вальпроевая кислота** лучше переносится, чем топирамат** и более эффективна, чем ламотриджин. Вальпроевая кислота** должна оставаться препаратом первого выбора для многих пациентов с неуточненной эпилепсией. Однако, из-за потенциальных побочных эффектов, высоких тератогенных рисков от назначения вальпроевой кислоты** у девочек и женщин детородного возраста следует отказаться [284].

В рандомизированном клиническом исследовании SANADII при сравнении вальпроевой кислоты** и леветирацетама** у больных с впервые диагностированной генерализованной и неклассифицированной эпилепсией было показано, что леветирацетам** уступает по клинической эффективности вальпроевой кислоте** [298].

1 **Рекомендуется** назначать взрослым пациентам с неуточненной формой эпилепсии (недифференцированных приступах) ламотриджин, леветирацетам**, топирамат** с целью прекращения приступов [299].

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

Лечение является более сложным, чем у взрослых пациентов, из-за возрастных ограничений к применению противоэпилептических препаратов, а также в связи с тем фактом, что выбор препарата часто определяется наличием специфического эпилептического синдрома детства.

1 **Рекомендуется** применение фенобарбитала** в качестве монотерапии и в качестве дополнительного препарата ребенку с эпилепсией с периода новорожденности и старше с целью лечения эпилепсии [300].

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

Комментарии: *Фенобарбитал** является препаратом первой очереди выбора в лечении неонатальных судорог и неонатальных эпилепсий. Его применение у новорожденных в РФ существенно затруднено в связи с отсутствием регистрации формы для внутривенного введения, которая необходима для достижения дозы насыщения. Может применяться и в более старшем возрасте (при всех типах приступов, кроме абсансов), но только при отсутствии эффекта от других противоэпилептических препаратов. Последнее ограничение связано с тем, что препарат может вызывать необратимое ухудшение когнитивных функций у детей, длительно его принимающих [301]. В случае применения препарата в неонатальном периоде и в первые месяцы жизни (при необходимости продолжения лечения эпилепсии) в дальнейшем рекомендуется перевод ребенка на другие противоэпилептические препараты, не вызывающие серьезных когнитивных побочных эффектов. Применение в неонатальном периоде и в первые месяцы жизни затруднено из-за отсутствия специальных детских лекарственных форм, позволяющих точно подобрать дозу препарата.*

*В комбинации с остальными ПЭП необходимо учитывать возможность серьезного снижения их концентрации за счет активации фенобарбиталом** ферментов печени.*

1 **Рекомендуется** применение фенитоина** ребенку с эпилепсией с началом в периоде новорожденности и старше с целью лечения эпилепсии [300].

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

Комментарии: *Наряду с фенобарбиталом** фенитоин** является препаратом первой очереди выбора в лечении неонатальных судорог и эпилепсий с неонатальным началом. Применение фенитоина** у новорожденных в РФ существенно затруднено в связи с отсутствием регистрации формы для внутривенного введения, которая необходима для достижения дозы насыщения.*

В Российской Федерации у детей вне неонатального возраста препарат применяется редко, что, возможно, связано с его потенциальным неблагоприятным влиянием на когнитивные функции [301]. Тем не менее, в других странах (например, США) он применяется довольно широко.

*Другие противоэпилептические препараты при отсутствии эффекта от выше указанных фенобарбитала** и фенитоина** также используются в лечении эпилепсии у новорожденных,*

но они назначаются вне возрастных показаний («out of label»), и, соответственно требуется решение врачебной комиссии для их назначения.

Рекомендуется применение клоназепама** как дополнительного препарата ребенку с типичными и атипичными абсансами, атоническими и миоклоническими приступами, инфантильными спазмами, фокальными приступами, первично- и вторично-генерализованными типами приступов с периода новорожденности и старше с целью лечения эпилепсии [302].

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

Комментарии: В силу проблем с переносимостью препарат применяется не в монотерапии эпилепсии, а в основном у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией в качестве дополнительного [286]. При продолжительном применении клоназепама** в педиатрической практике следует оценивать риск и пользу из-за возможности побочного неблагоприятного действия на физическое и психическое развитие ребенка, в т.ч. отсроченного (может не проявляться в течение нескольких лет).

1 Рекомендуется применение окскарбазепина** в качестве первой монотерапии, а также в качестве дополнительного препарата пациенту с фокальными эпилептическими приступами в возрасте 1 месяца и старше с целью лечения эпилепсии [303, 304, 550].

Уровень убедительности рекомендаций для монотерапии и дополнительной терапии для детей в возрасте от 1 месяца до 4 лет В (уровень достоверности доказательств – 3).

Уровень убедительности рекомендаций Для монотерапии и дополнительной терапии для детей в возрасте от 4 лет и старше А (уровень достоверности доказательств – 2).

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

1 Рекомендуется применение карбамазепина** в качестве первой монотерапии [275], а также в качестве дополнительного препарата пациенту с фокальными приступами с вторичной генерализацией или без нее у детей с целью лечения эпилепсии [305].

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

Для комбинированной терапии: Уровень убедительности рекомендаций фокальных приступов В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: Целесообразен прием лекарственных форм с пролонгированным высвобождением активного вещества, позволяющим осуществлять прием 2 раза в день. В комбинированной терапии следует избегать комбинации с ламотриджином (из-за противосудорожного антагонизма и увеличения числа нейротоксических эффектов). В

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

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

· **Рекомендуется** применение вальпроевой кислоты** у детей с фокальными, генерализованными и неклассифицированными типами эпилептических приступов в качестве монотерапии и дополнительной терапии в возрасте с 6 месяцев и старше с целью лечения эпилепсии [306].

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

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

1 **Рекомендуется** применение леветирацетама** у детей с фокальными эпилептическими приступами (с вторичной генерализацией или без нее) с возраста 1 месяца (раствор для приема внутрь) [307] и с возраста 4 лет (таблетки) и старше в качестве дополнительного препарата с целью лечения эпилепсии [308].

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

· **Рекомендуется** применение леветирацетама** у подростков 12 лет и старше с миоклоническими приступами в структуре юношеской миоклонической эпилепсии и с первично-генерализованными (тонико-клоническими) приступами в структуре идиопатической генерализованной эпилепсии в качестве дополнительного препарата с целью лечения эпилепсии [309].

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

1 **Рекомендуется** применение руфинамида у детей старше 1 года с генерализованными эпилептическими приступами, ассоциированными с синдромом Леннокса - Гасто в качестве дополнительного препарата [310,311].

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

1 **Рекомендуется** применение топирамата** у детей с фокальными или первичными генерализованными тонико-клоническими приступами с 2 лет и старше в качестве первой монотерапии и дополнительного препарата в комбинированной терапии [312, 551], а также для дополнительного лечения приступов, ассоциированных с синдромом Леннокса – Гасто [313] с целью лечения эпилепсии.

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

Уровень убедительности рекомендаций для дополнительной терапии С (уровень достоверности доказательств – 4).

Уровень убедительности рекомендаций для синдрома Леннокса-Гасто В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: *Несмотря на хорошую эффективность препарата при его назначении детям необходимо наблюдать за возможным негативным влиянием на внимание, память и речевые функции, особенно в комбинированной терапии и на высоких дозах [301].*

1 **Рекомендуется** применение ламотриджина в качестве монотерапии абсансов [314] и в дополнительной терапии фокальных [315] и генерализованных [316, 317] эпилептических приступов (включая тонико-клонические приступы и приступы при синдроме Леннокса – Гасто[318]) детям с эпилепсией старше 3 лет, а также в качестве монотерапии фокальных и генерализованных приступов (включая тонико-клонические приступы и приступы при синдроме Леннокса - Гасто) у подростков 12 лет и старше [318] с целью лечения.

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

Комментарии: *Существует примерно 10% риск развития серьезной сыпи при применении ламотриджина, он отчасти зависит от темпа титрации препарата, поэтому необходимо соблюдать темп титрации, указанный в инструкции к препарату. Существует проблема со стартовой дозой препарата у маленьких детей. Есть специальные жевательные диспергируемые по 5 мг (но вес ребенка должен быть более 17 кг, тогда начальная доза 0,3 мг на кг веса будет соответствовать инструкции).*

1 **Рекомендуется** применение зонисамида в качестве дополнительного препарата детям с фокальными эпилептическими приступами (с вторичной генерализацией или без нее) с 6 лет и старше с целью лечения эпилепсии [320].

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

1 **Рекомендуется** применение этосуксимида** в качестве монотерапии детям с типичными абсансами[321], миоклонико-атоническими приступами [90], миоклоническими приступами

[322] 6 лет и старше, а также в качестве дополнительного препарата в комбинированной терапии тех же эпилептических приступов с целью лечения эпилепсии.

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

Уровень убедительности рекомендаций для миоклонико-атонических приступов С (уровень достоверности доказательств – 5).

Уровень убедительности рекомендаций для миоклонических приступов С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: В качестве препарата для лечения типичных абсансов при детской абсансной эпилепсии этосуксимид** продемонстрировал свое превосходство над вальпроевой кислотой** и ламотриджином [321]. Препарат довольно широко используется как дополнительный в лечении фокальных эпилепсий с выраженной билатеральной синхронизацией на ЭЭГ, в том числе при продолженной спайк-волновой активности во сне. Тем не менее, назначение его вне показаний требует решения врачебной комиссии.

1 **Рекомендуется** применение перампанела** в качестве дополнительной терапии ребенку с фокальными эпилептическими приступами с вторичной генерализацией или без нее с 4 лет и старше, а также ребенку с первично-генерализованными тонико-клоническими приступами с 7 лет и старше с идиопатической генерализованной эпилепсией с целью лечения эпилепсии [325].

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

Комментарии: Эффективность и безопасность снижения возрастных показаний к применению перампанела** от 4 до 12 лет были доказаны для его формы в виде суспензии [325], которая на момент создания клинических рекомендаций не зарегистрирована в РФ. Для соблюдения адекватной стартовой дозы препарата для зарегистрированных таблеток есть ограничение по весу - они могут применяться только у пациентов с весом не менее 30 кг.

Рекомендуется применение лакосамида** в качестве монотерапии и дополнительной терапии ребенку с возраста 4 лет и старше с фокальными эпилептическими приступами с вторичной генерализацией или без нее с целью лечения эпилепсии [278, 326, 552].

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

1 **Рекомендуется** применение габапентина в качестве монотерапии ребенку с фокальными эпилептическими приступами с вторичной генерализацией или без нее с 12 лет и старше [327] и в качестве дополнительной терапии с теми же типами приступов с 3 лет и старше [328].

Уровень убедительности рекомендаций в качестве монотерапии В (уровень достоверности доказательств – 2).

Уровень убедительности рекомендаций в качестве дополнительной терапии А (уровень достоверности доказательств – 1).

1 **Рекомендуется** применение бриварацетама** в качестве дополнительного препарата у подростков с фокальными эпилептическими приступами с вторичной генерализацией или без нее с возраста 16 лет и старше с целью лечения эпилепсии [329].

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

1 **Рекомендуется** применение клобазама в составе комбинированной терапии ребенку с эпилептическими приступами любого типа при фармакорезистентной эпилепсии [330]с возраста 3 лет и старше, в том числе приступов при синдроме Леннокса - Гасто с целью лечения эпилепсии [331].

Уровень убедительности рекомендаций для эпилептических приступов при фармакорезистентной эпилепсии А (уровень достоверности доказательств – 1).

Уровень убедительности рекомендаций для приступов при синдроме Леннокса - Гасто В (уровень достоверности доказательств – 2).

***Комментарии:** Несмотря на широкий спектр эффективности, препарат относится к препаратам третьей очереди выбора в лечении эпилепсии (преимущественно фармакорезистентной). Лучше переносится, чем клоназепам** (меньше седативный эффект), к нему реже, чем к клоназепаму**, развивается привыкание с истощением эффекта. Отмена препарата, также как клоназепаму**, должна быть медленной, чтобы избежать синдрома отмены.*

1 **Рекомендуется** применение диазепама в виде ректального раствора детям с пролонгированными (более 2 - 3 минут) [332] и серийными эпилептическими приступами [333]для профилактики эпилептического статуса, а также как средство купирования эпилептического статуса [334].

Для пролонгированных приступов Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Для серийных (кластерных) приступов Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

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

***Комментарии:** Препарат также успешно применяется для профилактики рецидивов фебрильных судорог [335]. Доза диазепама подбирается индивидуально в зависимости от состояния пациента, его возраста, массы тела, вида и тяжести заболевания. Детям с массой тела менее 15 кг назначают 5 мг, детям с массой тела более 15 кг – 10 мг.*

1 **Рекомендуется** применение мидазолама защежного детям с пролонгированными (более 2 - 3 минут) [332] и серийными приступами [333] для профилактики эпилептического статуса, а также как средство купирования эпилептического статуса [334].

Для пролонгированных приступов: Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Для серийных (кластерных): Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Для эпилептического статуса: Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: *Препарат также успешно применяется для профилактики рецидивов фебрильных судорог [336]. Разовая доза у ребенка от 3 до 1 года составляет 2,5 мг, от 1 года до 5 лет (включительно) – 5 мг, от 5 лет до 10 лет (включительно) – 7,5 мг, от 10 лет до 18 лет 10 мг.*

Рекомендуется применение эверолимуса** пациентам с фармакорезистентной эпилепсией, ассоциированной с туберозным склерозом, с возраста 2 лет и старше с целью лечения эпилепсии [473].

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

Комментарии: *Применение эверолимуса**, также как других ингибиторов протеинкиназы, требует опыта и тщательного наблюдения за возможными побочными эффектами терапии, включая необходимость профилактики и лечения часто развивающегося стоматита.*

1 **Рекомендуется** применение гормонов для системного применения или глюкокортикоидов для системного применения детям с эпилептическими спазмами в структуре синдрома инфантильных спазмов (синоним синдрома Веста) или вне его в качестве терапии первой линии для лечения эпилепсии [319].

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

Комментарии: *В лечении эпилептических спазмов применяются разные гормоны для системного применения, но только у двух препаратов в инструкции к применению есть показание эпилепсии; и оба препарата на момент написания клинических рекомендаций не зарегистрированы в РФ. Для назначения других глюкокортикоидов (#преднизолон**, #метилпреднизолон**, #дексаметазон**, #гидрокортизон**) требуется решение врачебной комиссии. Выбор конкретного препарата, его дозы, способ введения (внутривенный или пероральный), продолжительность терапии существенно варьируют в различных клиниках. Дозы отдельных глюкокортикоидов – см. рекомендации ниже.*

*Препаратом третьей очереди выбора является клобазам. Также могут применяться и другие препараты – топирамат**, вальпроевая кислота** и др. но эффективность их несопоставима*

с эффективностью гормональной терапии.

Любой вариант гормональной терапии, если она продолжается длительно (месяц и более) требует не только контроля за возможными побочными эффектами во время лечения (прибавка веса, возбуждение и др), но и мониторингования возможных отдаленных побочных результатов (на рост ребенка).

Учитывая частые рецидивы инфантильных спазмов, пациентам требуются повторные курсы гормональной терапии (при отсутствии противопоказаний).

1 **Рекомендуется** применение #преднизолона** детям с инфантильными спазмами в структуре синдрома Веста или вне его (при других эпилептических энцефалопатиях) в качестве терапии первой линии для лечения эпилепсии [337].

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

Комментарии: Рекомендуемые в литературе дозы варьируют от 2 до 10 мг на кг веса в сутки, но обычно она не превышает 5 мг на кг веса. Доза делится на 2 приема и дается в ранние утренние часы после еды [474, 530, 531, 554, 555].

1 **Рекомендуется** применение #метилпреднизолона** детям с инфантильными спазмами в структуре синдрома Веста или вне его (при других эпилептических энцефалопатиях) в качестве терапии первой линии для лечения эпилепсии [338].

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

Комментарии: Считается, что #метилпреднизолон** лучше переносится, чем #преднизолон**. Один из рекомендуемых протоколов применения — это пульсовая терапия #метилпреднизолоном** в суточной дозе 20 - 30 мг на кг веса в течение 3 - 5 дней с переходом на пероральный прием препарата [319, 474]. Доза при пероральном приеме должна быть не более 2 мг на кг веса с дальнейшим ее снижением. Считается, что оптимальная доза при длительном пероральном приеме – не более 10 мг в сутки, к ней и надо стремиться. Есть данные о том, что более высокие дозы (15 мг в сутки и выше) в течение 2 недель могут вызывать в дальнейшем развитие надпочечниковой недостаточности [476].

Рекомендуется применение #дексаметазона** детям с инфантильными спазмами в структуре синдрома Веста или вне его (при других эпилептических энцефалопатиях) для лечения эпилепсии [339].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Рекомендуемая доза составляет 0,3 - 0,5 мг на кг веса в сутки внутримышечно 10 инъекций ежедневно, затем 5 инъекций через день и 5 инъекций через 2 дня тех же доз при недостаточности [476]. Но Е. Haberlandt и соавт. (2010) предлагают вводить по 20 мг #дексаметазона** внутривенно в течение 3 дней, а затем 5 курсов по 3 дня с интервалом в 4 недели [477]. К.Ю. Мухин и А.С. Петрухин (2005) приводят следующую схему назначения

*#дексаметазона** перорально: 2 мг на кг веса в сутки 1 неделя, затем 1 мг на кг веса в сутки 2 недели, затем переход на альтернирующий прием терапии – 1 доза 1 раз в 2 – 3 дня [478].*

· **Рекомендуется** применение *#гидрокортизона*** детям с инфантильными спазмами в структуре синдрома Веста или вне его (при других эпилептических энцефалопатиях) для лечения эпилепсии [340].

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

Комментарии: *#Гидрокортизон** реже других кортикостероидов системного действия вызывает развитие в дальнейшем надпочечниковой недостаточности. Рекомендуется старт с 10 мг на кг веса в сутки в течение недели, и затем уменьшение суточной дозы на 2 мг на кг веса 1 раз в неделю (8 мг на кг веса, 6 мг на кг веса, 4 и 2 мг на кг веса в сутки, соответственно). [476]. В литературе встречаются и более высокие дозы - до 15 мг на кг в сутки [479].*

· **Рекомендуется** пробное внутривенное введение высоких доз *#пиридоксина*** (100 мг) новорожденному или 30 мг на кг веса (но не более 300 мг в сутки) младенцу с инфантильными спазмами или другими вариантами ранних инфантильных энцефалопатий при отсутствии эффекта от другой терапии для исключения пиридоксин-зависимой эпилепсии [341].

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

Комментарии: *при наличии пиридоксин-зависимой эпилепсии отмечается довольно быстрое прекращение приступов, у части пациентов с последующей нормализацией ЭЭГ. Если остаются сомнения в диагнозе возможно применение *#пиридоксина*** перорально в суточной дозе 30 мг на кг веса (делится на 2 - 3 приема). Иногда подобную пробу проводят до старта гормональной терапии (такова практика лечения инфантильных спазмов в Японии).*

1 **Рекомендуется** применение кортикостероидов системного действия детям с любой формой фармакорезистентной эпилепсии при отсутствии эффекта от обычно применяемых противосудорожных препаратов с целью альтернативного лечения эпилепсии [342].

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

Комментарии: *Как правило, эффективность такого вмешательства не превышает 30%, но тем не менее, оно патогенетически обосновано, так как любая длительно и тяжело текущая эпилепсия способна запустить процесс аутоиммунных изменений в головном мозге [343].*

1 **Рекомендуется** применение кортикостероидов системного действия детям с эпилептической энцефалопатией с продолженной спайк-волновой активностью во сне (синоним Электрический эпилептический статус сна), а также детям с синдромом Ландау - Клеффнера с целью купирования массивной активности на ЭЭГ, прекращения приступов и остановки регресса психоречевого развития [344].

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

Комментарии: Гормональная терапия является наиболее эффективным средством борьбы с продолженной спайк-волновой активностью на ЭЭГ, она способна остановить эпилептические приступы, улучшить когнитивные функции, уменьшить поведенческие, речевые и двигательные расстройства, свойственные этим эпилептическим энцефалопатиям. Тем не менее, довольно часто формируется резидуальный неврологический дефицит, в том числе речевой и когнитивный. Если ситуация продолженной спайк-волновой активности существует длительно (более 1,5 лет), то такой дефицит даже при адекватной терапии неизбежен. Гормональная терапия должна продолжаться не менее 6 мес (при отсутствии противопоказаний), поэтому чрезвычайно важен контроль за побочными эффектами. Энцефалопатия с продолженной спайк-волновой активностью во сне носит волнообразный характер, поэтому у некоторых пациентов необходимы повторные курсы кортикостероидов системного действия.

1 **Рекомендуется** применение клобазама детям с 3-х лет с эпилептической энцефалопатией с продолженной спайк-волновой активностью во сне (синоним Электрический эпилептический статус сна), а также детям с синдромом Ландау- Клеффнера с целью купирования массивной активности на ЭЭГ, прекращения приступов и остановки регресса психоречевого развития [344].

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

Комментарии: По эффективности клобазам несколько уступает кортикостероидам системного действия, но зато не имеет свойственных им побочных эффектов.

1 **Рекомендуется** применение #преднизолона** или #метилпреднизолона** детям с аутоиммунными эпилепсиями и эпилепсиями, при которых аутоиммунный компонент играет важную роль в патогенезе болезни (синдромами - FIRES синонимы DESK и NORSE; HNE, Расмуссена и других) с целью лечения эпилепсии [345].

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

Комментарии: Как правило, используется высокодозная пульсовая терапия #преднизолоном** 30 мг на кг веса в сутки в течение 3 - 5 дней внутривенно капельно с последующим переходом на пероральный прием препарата (поддерживающая доза 1 - 2 мг на кг веса в сутки с постепенным ее снижением). Гормональная терапия носит длительный характер. Доза #метилпреднизолона аналогична дозе #преднизолона [319, 532].

1 **Рекомендуется** применение высоких доз #иммуноглобулина человека нормального** детям с аутоиммунными эпилепсиями и эпилепсиями, при которых аутоиммунный компонент играет важную роль в патогенезе болезни (синдромами - FIRES синонимы DESK и NORSE; HNE, Расмуссена) с целью лечения эпилепсии [345].

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

Комментарии: Доза #иммуноглобулина человека нормального**, как правило, составляет 0,4 г на кг веса в сутки и вводится в течение 5 дней внутривенно, капельно.

1 **Рекомендуется** применение плазмафереза детям с аутоиммунными эпилепсиями и эпилепсиями, при которых аутоиммунный компонент играет важную роль в патогенезе болезни (синдромами - FIRES синонимы DESK и NORSE, HNE, Расмуссена) с целью лечения эпилепсии [345].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

1 **Рекомендуется** применение #ритуксимаба** детям с аутоиммунными эпилепсиями и эпилепсиями, при которых аутоиммунный компонент играет важную роль в патогенезе болезни (синдромами - FIRES синонимы DESK и NORSE, HNE, Расмуссена) при отсутствии эффекта от кортикостероидов системного действия и #иммуноглобулина человека нормального** с целью лечения эпилепсии [346].

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

Комментарии: Доза #ритуксимаба** составляет 375 мг на квадратный метр поверхности тела, вводится 1 раз в неделю, на протяжении 4 недель [345].

1 **Рекомендуется** применение кетогенной диеты детям с аутоиммунными эпилепсиями и эпилепсиями, при которых аутоиммунный компонент играет важную роль в патогенезе болезни (синдромами - FIRES синонимы DESK и NORSE, HNE, Расмуссена) при отсутствии эффекта от кортикостероидов системного действия и #иммуноглобулина человека нормального** с целью лечения эпилепсии [347].

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

1 **Рекомендуется** применение высоких доз #иммуноглобулина человека нормального** детям с любой фармакорезистентной формой эпилепсии при неэффективности обычно применяемых противоэпилептических препаратов с целью альтернативного лечения эпилепсии [348].

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

Комментарии: Доза, как правило, составляет 0,2 - 0,4 г на кг веса в сутки, число введений и их кратность варьируют в разных клиниках и определяются эмпирически. Наиболее часто используется трехкратное введение через день. Ограничением к применению является высокая стоимость терапии. Несомненным достоинством метода является хорошая переносимость по сравнению с гормональной терапией [533, 534].

1 **Рекомендуется** рассмотрение совместно с нейрохирургами вопроса о целесообразности электростимуляции блуждающего нерва детям с любой фармакорезистентной формой эпилепсии при неэффективности обычно применяемых противоэпилептических препаратов с целью альтернативного лечения эпилепсии [350].

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

1 **Рекомендуется** определение возможности нейрохирургического вмешательства (радикального или паллиативного) детям с любой фармакорезистентной формой эпилепсии при неэффективности обычно применяемых противоэпилептических препаратов с целью альтернативного лечения эпилепсии [351].

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

Комментарии: Решить вопрос о том, является ли пациент кандидатом для радикального нейрохирургического вмешательства, у ребенка нужно как можно раньше - как только определяется, что эпилепсия не чувствительна к противоэпилептическим препаратам. Такая «спешка» объясняется тем, что частые приступы могут необратимо влиять на когнитивные функции ребенка, а также тем фактом, что радикальное хирургическое вмешательство может полностью вылечить пациента и избавить его от необходимости длительного приема противосудорожной терапии. Страх перед нейрохирургическим вмешательством в данном случае не обоснован, так как в каждом индивидуальном случае при совместном консилиуме с нейрохирургами будут определены конкретные риски вмешательства и его целесообразность.

Ведение и лечение женщин с эпилепсией во время беременности представляет серьезную междисциплинарную проблему. Это обусловлено с одной стороны, риском для матери и ребенка в связи с неконтролируемыми эпилептическими приступами, а с другой – потенциально неблагоприятным влиянием ПЭП на развитие плода: повышенным риском врожденных мальформаций и нарушением когнитивного развития. В связи с этим особую важность приобретают вопросы планирования беременности у женщин с эпилепсией.

1 **Рекомендуется** планирование беременности у женщин с эпилепсией на фоне стойкой медикаментозной ремиссии [352, 472].

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

Комментарии: Контроль приступов во время беременности – стратегически важная задача. У 2/3 женщин с эпилепсией частота приступов во время беременности не меняется. Однако, пациентка, имеющая судорожный приступ за 1 месяц до наступления беременности, имеет 15-кратный риск повторения приступов в течение беременности [353]. Без приступов беременность протекает у 80% пациенток, которые на протяжении одного года до наступления беременности находились в ремиссии [354]. Период родов сопровождается приступами в 1 – 2% случаев беременностей при эпилепсии [355]. Наиболее опасны во время беременности тонико-клонические приступы, как с фокальным началом, так и с генерализованным началом. Они представляют непосредственную угрозу для здоровья и жизни матери и будущего ребенка. Судорожные приступы ассоциированы с гипоксией/ацидозом, асфиксией, риском антенатальной гибели плода, возможными когнитивными нарушениями [356]. Материнская смертность во время беременности и родов у женщин с эпилепсией может быть в 10 раз выше, чем в популяции, что обусловлено SUDEP (внезапной необъяснимой смертью больных эпилепсией) и неконтролируемыми судорожными приступами. Другие типы

приступов менее вредны, но могут быть связаны с травмой, задержкой внутриутробного роста и преждевременными родами [357]. Таким образом, главный тезис в пользу применения ПЭП во время беременности – контроль судорожных приступов.

1 **Рекомендуется** учитывать тератогенный риск ПЭП при планировании беременности у женщин с эпилепсией [352].

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

Комментарии: Все ПЭП в большей или меньшей степени обладают потенциальным тератогенным эффектом. По данным крупнейшего Европейского регистра эпилепсии и беременности за последние годы, частота пороков развития плода на монотерапии ПЭП в среднем составила 4,4%, на политерапии 6,5% (по сравнению с общей популяцией: 2 - 3%) [358]. Риски для плода, вызванные воздействием определенных ПЭП, включают задержку внутриутробного роста, серьезные врожденные пороки развития, негативное влияние на когнитивные способности потомства и повышенный риск нарушений нейropsychического развития. Вальпроевая кислота** ассоциирована с самым высоким риском индуцирования врожденных мальформаций (в среднем, более 10%); также воздействие вальпроевой кислоты** внутриутробно несет значительный риск развития когнитивных расстройств у детей - до 30 - 40% (например, расстройств аутистического спектра, задержка речевого развития, снижение интеллекта, поведенческих расстройств и др.) [359]. Тератогенный эффект вальпроевой кислоты** имеет дозозависимый характер при применении как в монотерапии, так и в комбинации с другими ПЭП. Фенобарбитал** и фенитоин** ассоциированы с повышенным риском кардиологических, урогенитальных и других мальформаций, топирамат** - с повышенным риском орофациальных расщелин («волчья пасть», «заячья губа»), в то время как для ламотриджина, леветирацетама**, окскарбазепина**, карбамазепина** значимых ассоциаций не выявлено [360]. Политерапия ассоциирована с более высоким риском, чем монотерапия. Для большинства ПЭП отмечен дозозависимый тератогенный эффект. Ламотриджин и леветирацетам** являются наиболее безопасными из исследованных ПЭП во время беременности, так как они не связаны с повышенным риском врожденных мальформаций по сравнению с общепопуляционными рисками. Доступная информация не подтверждает риски для ребенка, связанные с когнитивным развитием, однако необходимо дальнейшее исследование данного вопроса [352].

1 **Рекомендуется** проведение предгравидарной подготовки женщинам, страдающим эпилепсией [361].

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

Комментарии: Согласно современным принципам биоэтики, все женщины с эпилепсией, планирующие беременность, информируются лечащим врачом о возможных осложнениях беременности и эпилепсии, повышенном риске врожденных пороков развития, вероятности наследования ребенком эпилепсии, о комплаентности к лечению и др., о чем должна быть запись в медицинской документации (информированное согласие) [362]. Предгравидарная подготовка осуществляется в тесном сотрудничестве пациентки и ее родственников, врача-

невролога (эпилептолога), врача-акушера-гинеколога, врача-генетика. Основная задача врача-невролога - оптимизировать терапию еще до наступления беременности, добиться стойкой ремиссии заболевания на фоне приема минимально эффективных доз ПЭП с минимальным тератогенным эффектом. Оценка и коррекция лекарственной терапии женщине, планирующей беременность, должна проводиться не позднее, чем за 3 - 6 месяцев до зачатия. В случае невозможности отмены ПЭП следует назначить монотерапию индивидуально подобранным препаратом в минимальной дозе, позволяющей эффективно контролировать приступы эпилепсии. В связи с недостаточным количеством данных о влиянии новейших ПЭП на плод и ребенка, их назначения следует избегать. С целью профилактики врожденных аномалий развития показано назначение фолиевой кислоты** 3 - 5 мг/сут на этапе планирования беременности и до 13 недель беременности [363]. Показания к вынашиванию беременности: стойкая медикаментозная ремиссия заболевания; субкомпенсация заболевания с редкими эпилептическими приступами. Противопоказания к вынашиванию беременности: фармакорезистентная форма заболевания с частыми эпилептическими приступами; статусное течение эпилепсии; наличие выраженных психических расстройств [361].

1 **Рекомендуется** ламотриджин женщинам репродуктивного возраста, планирующим беременность, для лечения фокальных и генерализованных эпилепсий в режиме монотерапии [364].

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

Комментарии: ламотриджин должен назначаться при беременности только в том случае, если ожидаемая терапевтическая польза превышает потенциальный риск. Физиологические изменения, развивающиеся при беременности, могут оказывать влияние на уровень ламотриджина и/или его терапевтический эффект. Имеются данные о снижении концентрации ламотриджина, начиная с конца I триместра беременности более, чем на 50%, что требует проведения терапевтического лекарственного мониторинга и коррекции доз во время беременности. Ламотриджин в различной степени проникает в грудное молоко, общий уровень ламотриджина у младенцев может достигать примерно 50% от уровня, зарегистрированного у матери. Необходимо соотносить потенциальную пользу от кормления грудным молоком и возможный риск развития побочных эффектов у младенца (инструкция по мед. применению ламотриджина).

1 **Рекомендуется** леветирацетам** женщинам репродуктивного возраста, планирующим беременность, для лечения фокальных эпилепсий в режиме монотерапии [365].

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

Комментарии: Леветирацетам** можно применять во время беременности, если после тщательной оценки его применение признается клинически необходимым [Инструкция для мед. применения леветирацетама**]. Во время беременности необходимо контролировать уровень концентрации леветирацетама** в крови, поскольку он может снижаться более, чем на 50%. Содержание леветирацетама** в грудном молоке достигает 90% от концентрации в

крови матери. Необходимо соотносить потенциальную пользу от кормления грудным молоком и возможный риск развития побочных эффектов у младенца (инструкция по мед. применению).

1 **Не рекомендуется** вальпроевая кислота** женщинам репродуктивного возраста, планирующим беременность, для лечения эпилепсии [365].

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

Комментарии: в 2019 г. Российской Противозепилептической Лигой принят документ об ограничении использования вальпроевой кислоты** у девочек и женщин репродуктивного возраста [289]. В нем говорится о том, что препараты, содержащие вальпроевую кислоту**, больше не должны использоваться женщинами или девочками с детородным потенциалом за исключением случаев, когда другие методы неэффективны или противопоказаны. Предложена программа предупреждения беременности, которая предусматривает проведение индивидуальной оценки обстоятельств назначения препаратов вальпроевой кислоты** в каждом конкретном случае. Программа требует, чтобы пациентки подписали ознакомительную форму подтверждения риска (информированное согласие).

1 **Рекомендуется** фолиевая кислота** женщинам репродуктивного возраста, планирующим беременность, для профилактики пороков развития плода [352].

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

Комментарии: Мнения исследователей относительно профилактического назначения фолиевой кислоты** во время беременности женщинам с эпилепсией, принимающих ПЭП, противоречивы. Проспективные исследования не подтвердили снижения риска мальформаций на фоне превентивного применения фолиевой кислоты** [366, 367]. Отдельные исследования отмечают позитивную роль профилактического приема фолиевой кислоты** на когнитивную сферу ребенка [368].

Для профилактики тератогенных эффектов, связанных с дефицитом фолиевой кислоты**, на этапе планирования беременности и до окончания первого триместра беременности рекомендуется прием фолиевой кислоты** в суточной дозе 5 мг/сут [363].

1 **Рекомендуется** грудное вскармливание женщинам с эпилепсией, принимающим ПЭП, если позволяет состояние новорожденного [352].

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

Комментарии: Решение о возможности грудного вскармливания принимается в каждом конкретном случае индивидуально после оценки состояния новорожденного неонатологом. В настоящее время считается возможным производить грудное вскармливание новорожденных, матери которых принимали во время беременности ПЭП в виде монотерапии и продолжают их принимать во время грудного кормления. Результаты многочисленных исследований не установили отрицательного влияния ПЭП на нейropsychологическое развитие таких детей.

Оказание медицинской помощи пациенту с эпилептическим статусом (общие мероприятия)

- При остановке дыхания и/или кровообращения необходимо проводить сердечно-лёгочную реанимацию.
- Во время приступа необходимо следить за проходимостью дыхательных путей.
- Обеспечить положение больного на боку, предотвращающее самотравматизацию. Персонал удерживает больного, уберегая от дополнительных ушибов и повреждений, голову пациента поворачивают набок, подкладывают под голову мягкий предмет; шею и талию освобождают от стеснения воротником, галстуком, ремнем.
- Во время транспортировки необходимо проводить повторную санацию дыхательных путей - аспирацию содержимого глотки, гортани, трахеи. Для предупреждения западания языка и поддержания проходимости дыхательных путей ввести воздуховод (при уровне сознания менее 8 баллов по ШКГ) и проводить оксигенотерапию.
- При оказании помощи оценивают АД, состояние сердечного ритма, частоты дыхания, уровень глюкозы. При продолжающихся судорогах эти параметры мониторируются и при необходимости корректируются. При наличии промежутков между пароксизмами пациенту устанавливается назогастральный зонд, мочевого катетер, внутривенный порт (катетер) в кубитальную или центральную вену (яремную, подключичную, бедренную).

Способ применения и дозы лекарственных средств, имеющихся в наличии в РФ

1 Рекомендуется применение диазепама** для купирования ЭССП у взрослых [6, 369].

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

Комментарии: *Диазепам** вводится взрослым по 2 мл на изотоническом растворе натрия хлорида** 10 мл в/в медленно (не быстрее, чем за 5 мин). При более быстром введении возможна остановка дыхания, снижение АД и седация. Исходная доза 0,15 - 0,2 мг/кг, максимально 10 мг. При неэффективности первого введения возможно однократное повторное введение через 10 мин. При наличии #диазепама в виде ректального раствора возможно его применение per rectum в дозе 0,2-0,5 мг/кг.*

Рекомендуется применение #мидазолама** для купирования ЭССП у взрослых [6, 369].

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

Комментарии: *Препарат вводится в/м однократно в дозе 10 мг при массе тела более 40 кг и 5 мг при массе 13 - 40 кг. Мидазолам** для в/м применения показал лучшие результаты в сравнении с лоразепамом для в/в применения для купирования ЭССП на догоспитальном этапе [480]. При наличии #мидазолама в виде защечного раствора он может быть применен также в однократной дозе 10 мг.*

1 **Рекомендуется** применение вальпроевой кислоты** для внутривенного введения с целью купирования ЭС у взрослых [6, 369].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: Для быстрого достижения концентрации производится внутривенное введение вальпроевой кислоты** в дозе 15 мг/кг за 5 мин с последующей инфузией со скоростью 1 мг/кг/ч. В качестве инфузионного раствора используется изотонический раствор натрия хлорида**. Средние суточные дозы составляют 20 мг/кг у взрослых и пожилых пациентов, максимальные – 40 мг/кг. Наивысшая суточная доза составляет 3000 мг для взрослых. Противопоказаниями к применению препарата являются: тяжелые поражения печени, митохондриальные заболевания, печеночная порфирия. При введении препарата необходимо помнить о риске токсического поражения печени и поджелудочной железы. Также он может вызвать тромбоцитопению. Следует с осторожностью применять при внутричерепных кровоизлияниях [369].

1 **Рекомендуется** применение #леветирацетама** для внутривенного введения в ситуации невозможности применения пероральных форм препарата, что наблюдается при ЭССП у взрослых [6, 369]. Леветирацетам** применяется в терапии фокальных приступов с/без перехода в билатеральные тонико-клонические, при миоклонических приступах, при генерализованных тонико-клонических.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: #Леветирацетам** для в/в введения официально не разрешен к применению при ЭС, однако поскольку при ЭС невозможен пероральный прием, соответственно с этой целью препарат может быть применен в/в. Перед применением #леветирацетам** для в/в введения необходимо разбавить растворителем объемом не менее 100 мл. Вводят в/в болюсно в течение 15 минут в дозе 40 - 60 мг/кг, максимальная суточная доза составляет 4500 мг. Максимальная скорость введения - 500 мг/мин. Противопоказаниями к применению препарата является тяжелое почечная недостаточность.

1 **Рекомендуется** применение #лакосамида** для внутривенного введения в ситуации невозможности применения пероральных форм препарата, что наблюдается при ЭС у взрослых [369].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: #Лакосамид** официально не разрешен к применению при ЭС, однако поскольку при ЭС невозможен пероральный прием, соответственно с этой целью препарат может быть применен в/в. Перед применением лакосамид необходимо развести в изотоническом растворе натрия хлорида**, либо растворе глюкозы. Могут быть использованы минимальные нагрузочные дозы 200 - 400 мг при скорости введения за 15 мин. Максимальная суточная доза - 600 мг при наивысшей скорости введения - 50 мг/мин. Противопоказаниями к применению препарата являются: А-V блокада II - III степени, возраст до 16 лет.

1 **Рекомендуется** применение #пропофола** для купирования ЭС у взрослых в ситуации, когда производные бензодиазепина и в/в ПЭП оказались неэффективны (препарат 3-й очереди выбора) [6, 369].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: #Пропофол** применяется болюсно 1 - 2 мг/кг (возможно повторное введение) с последующей постоянной инфузией 2 - 12 мг/кг/ч. (повышенная осторожность применения оправдана при дозе более 5 мг/кг/ч). Препарат является анестетиком с очень быстрым периодом полужизни. Может приводить к кардиореспираторной депрессии, непроизвольным движениям, риску синдрома инфузии #пропофола** (особенно при длительном использовании, синдром включает в себя сердечно-сосудистый шок, лактатацидоз, гипертриглицеридемию и рабдомиолиз). При применении пропофола следует тщательно оценивать сопутствующее использование адреномиметиков, глюкокортикостероидов и ингибиторов карбоангидразы. При длительной инфузии (> 24 — 48 ч), следует ежедневно мониторировать рН, креатинфосфокиназу и уровень лактата в крови для ранней диагностики синдрома инфузии пропофола.

Комбинация #пропофола** и #мидазолама** в непрерывной инфузии может снизить требуемую дозу и улучшить профиль побочных эффектов при равной эффективности [369].

1 **Рекомендуется** применение #тиопентала натрия** для купирования ЭС у взрослых - препарат 3 очереди выбора [6, 369].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: #Тиопентал натрия** применяется болюсно 1 - 3 мг/кг (возможно повторное введение) с последующей постоянной инфузией 3 - 5 мг/кг/ч. Агонист ГАМК-А рецепторов. Обладает выраженным противоэпилептическим действием, снижает внутричерепное давление и понижает температуру тела, однако из-за риска тяжелых побочных эффектов препарат следует зарезервировать для тяжелых случаев рефрактерного статуса. #Тиопентал натрия** может вызывать тяжелую респираторную и сердечно-сосудистую депрессию, склонен к кумуляции (продление времени восстановления и продолжительность интубации после отмены), имеет риск развития пареза кишечника, иммуносупрессии, отека языка и гипернатриемии; индуктор CYP-P450.

1 **Рекомендуется** применение #кетамина** для купирования ЭС у взрослых - препарат 3 очереди выбора [6, 369].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: #Кетамин** применяется болюсно 0,5 - 4 мг/кг с последующей постоянной инфузией 0,33 - 5 мг/кг/ч. Антагонист рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA). Не вызывает кардиореспираторной депрессии, но обладает симпатомиметическим действием, может вызвать тахикардию и другие аритмии, асистолию, повышение АД, увеличение

внутричерепного давления; редко используется в качестве монотерапии, обычно сочетается с постоянной инфузией другого анестетика.

На практике терапевтический выбор препаратов и их комбинаций зависит от ряда факторов, основными из которых являются этиология, семиология, стадия и течение ЭС [6].

Купирование ЭССП у взрослых осуществляется по следующему алгоритму:

На догоспитальном этапе

Наряду с проведением общих мероприятий, если на момент оказания помощи взрослому имеется клиническая картина развернутого судорожного приступа, необходимо в/в медленно ввести препараты «первой очереди» из производных бензодиазепинов — диазепам** в дозе 10 мг. Также могут быть использованы препараты «второй очереди» - вальпроевая кислота** для внутривенного введения 20 - 30 мг/кг, стартовая доза для взрослого, как правило, составляет 1000 мг [6].

Если через 10 мин после введения ПЭП судороги не прекращаются, упомянутые препараты вводятся в/в повторно.

Если статус не купируется спустя 15 мин после назначения препаратов «второй очереди - ПЭП», приходится прибегать к использованию мероприятий «третьей очереди», к которым относятся ингаляция смесью с повышенным содержанием #кислорода и в/в введение анестетиков [6].

Другие необходимые мероприятия

Одновременно с лекарствами и приемами, необходимыми для непосредственного купирования статуса, в ряде случаев приходится прибегать к назначению препаратов, корригирующих или ликвидирующих сопутствующие патологические процессы или состояния, обусловленные статусом:

- при артериальной гипертензии, сопровождающейся тахикардией, назначается пропранолол** по 40 мг 2 раза в сутки в зависимости от уровня АД и ЧСС и может быть увеличена до 320 мг в сутки; таблетки размельчают и с небольшим количеством воды вводят в зонд в промежутке между судорогами;

•при артериальной гипертензии, сопровождающейся брадикардией, назначается нифедипин** по 20 – 40 мг в зависимости от АД и ЧСС; таблетки размельчают с небольшим количеством воды;

•при брадикардии менее 50 уд/мин в/м вводится 0,5 мл 0,1% раствора атропина**;

•при гипертермии в/м вводится 50% раствор метамизола натрия (дозы индивидуальные, в зависимости от клинической ситуации);

- при резкой головной боли, возникающей после купирования судорог, назначаются различные анальгетики; наиболее эффективен трамадол^{**}: 1 капс. (50 мг) внутрь с небольшим количеством жидкости. При отсутствии эффекта в течение 30 - 60 мин можно принять еще 1 капсулу.
- предотвращение отека головного мозга, прогнозируемого при длительном течении судорожного ЭС, предполагает целый комплекс мероприятий - возвышенное положение головы (≥ 30 градусов), достаточная свобода движения диафрагмы, оптимальные параметры артериального давления и сердечной деятельности (ЧСС и ритм), достаточная оксигенация крови (по показателю SpO₂ 95 - 99%), устранение болевых ощущений, нормализация температуры тела, нормализация гликемии в пределах 3 - 10 ммоль/л.

Купирование ЭС на госпитальном этапе

Оказание помощи в стационарном отделении скорой медицинской помощи предполагает продолжение мероприятий, направленных на купирование судорожного синдрома и профилактику осложнений. Одновременно с оказанием помощи выполняется диагностический комплекс, позволяющий уточнить причины развития судорожного синдрома. Наиболее тяжелые пациенты с признаками нарушенного сознания госпитализируются в медицинские организации, оказывающие круглосуточную медицинскую помощь. При поступлении они осматриваются дежурным врачом-неврологом, который совместно с врачом-анестезиологом-реаниматологом оценивает состояние жизненно важных функций, общее состояние пациента, неврологический статус (общемозговые и очаговые симптомы, признаки раздражения мозговых оболочек), результаты электрокардиографии, анализ крови (ОАК, тромбоциты, глюкоза, международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). Лабораторная диагностика позволяет получить данные о метаболических расстройствах, сопровождающихся клинической картиной пароксизмального нарушения сознания и судорогами (в плазме крови: электролитные нарушения, гипергликемия, гипогликемия, гипопроteinемия, анемия, полицитемия, воспалительные изменения крови и др.; в моче – белок, глюкоза, ацетон, эритроциты, бактерии, патологические примеси). Для уточнения церебральных причин эпилептического синдрома (травма, опухоль и др.) осуществляется проведение компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. В остальных случаях проводится уточнение диагноза эпилепсии. Данные анамнеза имеют главенствующее значение, эпилепсию следует заподозрить при повторяющихся относительно стереотипных приступах с произвольными моторными, сенсорными или психическими проявлениями.

Таблица 10. Алгоритм проведения медикаментозной терапии ЭС взрослых [369] в адаптированном виде к условиям РФ

Начальный ЭС	#Диазепам ректально 0,2 - 0,5 мг/кг, либо Диазепам^{**} в/в 0,15 - 0,2 мг/кг, макс 10 мг, при необходимости повторное введение [369]. #Мидазолам^{**} в/м, в/в, защежно в разовой дозе 10 мг [369]. #Вальпроевая кислота^{**} для в/в введения 20 - 40 мг/кг, макс. 3000 мг, макс. скорость 6 мг/кг/мин [369].
--------------	---

Начальный ЭС		#Диазепам ректально 0,2 - 0,5 мг/кг, либо #Диазепам**в/в 0,15 - 0,2 мг/кг, макс 10 мг, при необходимости повторное введение [369]. #Мидазолам**в/м, в/в, защежно в разовой дозе 10 мг [369]. #Вальпроевая кислота**для в/в введения 20 - 40 мг/кг, макс. 3000 мг, макс. скорость 6 мг/кг/мин [369].	
Если приступы персистируют			
Установившийся ЭС		#Вальпроевая кислота**для в/в введения 20 - 40 мг/кг, макс 3000 мг, макс скорость 6 мг/кг/мин [369]. #Леветирацетам**в/в 40 - 60 мг/кг, макс 4500 мг, макс скорость 500 мг/мин [369]. #Лакосамид**в/в Лакосамид 200 - 400 мг, макс 600 мг, макс скорость 50 мг/мин [369].	
Если приступы персистируют			
Рефрактерный ЭС Неспецифическая терапия: нормализация гемодинамики, дыхания, церебрального метаболизма, КЩР, водно-электролитного баланса, вегетативных расстройств и др. проводится по принципам реанимационного отделения. На госпитальном этапе показан непрерывный ЭЭГ мониторинг.		Фокальный ЭС Повторить терапию второй линии (вальпроевая кислота**, #леветирацетам**, #лакосамид**). Если приступы персистируют.	Генерализованный ЭС Продолжить антиэпилептическую терапию. Выбрать из в/в препаратов 3 линии #Мидазолам**в/в болюс 0,1 - 0,3 мг/кг (макс скорость 4 мг/мин, возможно повторное введение), с последующей инфузией 0,2 - 0,6 мг/кг/ч [369]. #Пропофол ** в/в болюс 1 - 2 мг/кг (можно повторно), с последующей инфузией 2 - 12 мг/кг/ч (осторожность при дозе более 5 мг/кг/ч) [369]. #Тиопентал натрия** в/в болюс 1 - 3 мг/кг (можно повторно), с последующей инфузией 3 - 5 мг/кг/ч [369]. #Кетамин** в/в болюс 0,5 - 4 мг/кг (можно повторно), с последующей инфузией 0,3 - 5 мг/кг/ч [369].
Если приступы персистируют/рецидивируют			
Суперрефрактерный ЭС		ПЭП, в/в анестетики (#мидазолам** или #пропофол** или #тиопентал натрия** или #кетамин**) в комбинации. Другая терапия	

Другие методы лечения ЭС основываются на единичных публикациях, либо малых сериях наблюдений. Для купирования ЭС применялись: лидокаин**, ингаляционные анестетики, перампанел**, топирамат**, прегабалин**, клобазам**, магния сульфат**, кортикостероиды, кетогенная диета, гипотермия, вагус-стимуляция, транскраниальная магнитная стимуляция, глубокая стимуляция мозга, электрошоковая терапия [369].

Реанимационные мероприятия по купированию ЭС не лимитированы по времени, так как благоприятные исходы наблюдаются даже при затяжном суперрефрактерном статусе [6, 370].

Таблица 11. Применяемые ПЭП в соответствии с типом эпилептического приступа и этапом лечения

Тип приступов	Догоспитальный этап	Госпитальный этап
Статус фокальных генерализованных приступов /	в/в вальпроевая кислота** и/или диазепам**.	в/в вальпроевая кислота**, леветирацетам** и лакосамид**
Статус миоклонических приступов	в/в вальпроевая кислота** и диазепам**.	в/в вальпроевая кислота**, леветирацетам** и диазепам**.

Тип приступов	Догоспитальный этап	Госпитальный этап
Статус абсансов (пик-волновой ступор)	в/в вальпроевая кислота**	в/в вальпроевая кислота**

Принципиально важно, в случае развития ЭС на фоне нарушения медикаментозного режима пациентом с ранее диагностированной эпилепсией, с подобранной дозой ПЭП, чтобы продолжалась исходная терапия ПЭП (через зонд), а в/в препараты для купирования ЭС назначались дополнительно. Также большое внимание следует уделить преимущественности терапии при переводе пациента из реанимационного в неврологическое отделение.

Общие мероприятия при оказании медицинской помощи детям и подросткам с эпилептическим статусом соответствуют таковым у взрослых и описаны в разделе **3.1.4.**

Способ применения и дозы лекарственных средств, имеющихся в наличии в РФ.

● **Рекомендуется** применение диазепама** для купирования ЭССП у детей и подростков [488, 489].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).

Комментарии: Введение диазепама в виде ректального раствора (микроклизмы) в дозе: детям массой до 15 кг – 5 мг; детям массой более 15 кг – 10 мг.

Диазепам** для внутривенного и внутримышечного введения назначается: детям после 30 дня жизни внутривенно медленно 0,1 - 0,3 мг/кг на изотоническом растворе натрия хлорида** в течение 5 минут до максимальной дозы 5 мг. При более быстром введении возможна остановка дыхания, снижение АД и седация. Исходная доза 0,15 - 0,2 мг/кг, максимально 5 мг детям старше 30 дней жизни до 5 лет и 10 мг детям от 5 лет и старше. При неэффективности первого введения возможно однократное повторное введение препарата.

● **Рекомендуется** применение мидазолама** в различных формах для купирования ЭССП у детей и подростков [490 - 494, 536, 537].

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

Комментарии: проведены многочисленные сравнительные рандомизированные исследования по использованию раствора #мидазолама** для внутримышечного и внутривенного введения для купирования эпилептических приступов и эпилептического статуса у детей и подростков [536, 537].

Мидазолам в виде щечного раствора вводится детям от 3 мес до 6 мес (включительно) - 2,5 мг; от 6 мес до 1 года - 2,5 мг; от 1 года до 5 лет (включительно) - 5 мг; от 5 до 10 лет (включительно) - 7,5 мг; от 10 - 18 лет - 10 мг.

#Мидазолам** вводится внутримышечно однократно в дозе 0,2 - 0,3 мг/кг [537]. Разовая доза не должна превышать: для детей до 5 лет – 5 мг (1 мл), старше 5 лет — 10 мг (2 мл); внутривенно 400 мкг/кг.

*В проведенных исследованиях внутримышечный #мидазолам** при сравнении с внутривенным диазепамом**показал более короткий интервал начала уменьшения судорог, но не значимую разницу в конечном купировании приступов. Возможно внутривенное введение #мидазолама** 0,2 - 0,3 мг/кг болюсно с последующие инфузией 2 - 10 мкг/кг/мин [537].*

- **Рекомендуется** применение вальпроевой кислоты** для внутривенного введения для купирования ЭС [495 - 498].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии: *Для быстрого достижения концентрации производится внутривенное введение вальпроевой кислоты** в дозе 15 мг/кг болюсно, затем инфузия со скоростью 1 мг/кг/мин [499, 500]. В качестве инфузионного раствора используется изотонический раствор натрия хлорида**, вода для инъекций. Противопоказаниями к применению препарата являются: тяжелые поражения печени, митохондриальные заболевания, печеночная порфирия, метаболические кризы при наследственных болезнях обмена с поражением печени и коагулопатиями. Следует с осторожностью применять при внутричерепных кровоизлияниях.*

- **Рекомендуется** применение #леветирацетама** для внутривенного введения в ситуации невозможности применения пероральных форм препарата, что наблюдается при ЭССП [6, 369, 501 - 505].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *#Леветирацетам** применяется в терапии фокальных приступов с/без перехода в билатеральные тонико-клонические, при миоклонических приступах, при генерализованных тонико-клонических, а также при состояниях, когда использование других противосудорожных препаратов противопоказано. #Леветирацетам** для внутривенного введения официально не разрешен к применению при ЭС, однако так как при ЭС невозможен пероральный прием, соответственно с этой целью препарат может быть применен в/в. Перед применением #леветирацетам**для в/в введения необходимо разбавить растворителем объемом не менее 100 мл. Вводят в/в болюсно в течение 15 минут в дозе 40 - 60 мг/кг, максимальная суточная доза составляет 2000-4000 мг. Максимальная скорость введения - 500 мг/мин. Противопоказаниями к применению препарата является тяжелое почечная недостаточность. #Леветирацетам** для внутривенного введения может быть рекомендован при невозможности перорального приема, неэффективности производных бензодиазепина при развитии эпилептического статуса (вторая линия терапии ЭС), в также при состояниях, когда использование вальпроевой кислоты** противопоказано (метаболическая эпилепсия с кризовым течением, соматические заболевания с поражением печени, болезнями крови). С учетом развития жизнеугрожающих состояний на фоне рефрактерного ЭС у детей рекомендовано оформление использования препарата врачебной комиссией («offlabel»).*

- **Рекомендуется** применение #лакосамида** для внутривенного введения в ситуации невозможности применения пероральных форм препарата у подростков старше 16 лет, при

развитии рефрактерного ЭС [506 - 508].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: #Лакосамид** официально не разрешен к применению при ЭС, однако так как при ЭС невозможен пероральный прием, соответственно с этой целью препарат может быть применен в/в. Перед применением #лакосамид** необходимо развести в изотоническом растворе натрия хлорида**, либо растворе декстрозы**. Противопоказаниями к применению препарата являются: А-V блокада II - III степени.

#Лакосамид**, по данным Европейского агентства лекарственных средств, зарегистрирован с 4 лет, включая раствор для инфузий. Возможно использование #лакосамида** для в/в введения при суперрефрактерном ЭС у детей и подростков старше 4 лет в дозе 10 – 12 мг/кг при скорости инфузии 0,4 мг/кг/мин, разделенные на две дозы на изотоническом растворе натрия хлорида**, либо растворе декстрозы** под контролем ЭКГ, с обязательным проведением врачебной комиссии и оформлении протокола «offlabel» [548, 549, 553].

- **Рекомендуется** применение #пропофола** для купирования ЭС в ситуации, когда производные бензодиазепина и в/в ПЭП оказались неэффективны (препарат 3-й очереди выбора) [509, 505, 488, 538].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: #Пропофол** применяется в дозе 1 - 2 мг/кг болюсно (возможно повторное введение) с последующей постоянной инфузией 2 - 12 мг/кг/ч. (повышенная осторожность применения оправдана при дозе более 5 мг/кг/ч) или при достижении на электроэнцефалограмме феномена «вспышка-подавление» [538]. Препарат является анестетиком с очень быстрым периодом полужизни. Может приводить к кардиореспираторной депрессии, непроизвольным движениям, риску синдрома инфузии #пропофола** (особенно при длительном использовании, синдром включает в себя сердечно-сосудистый шок, лактацидоз, гипертриглицеридемию и рабдомиолиз). При применении пропофола следует тщательно оценивать сопутствующее использование адреномиметиков, глюкокортикостероидов и ингибиторов карбоангидразы. При длительной инфузии (> 24 – 48 ч), следует ежедневно мониторировать рН, креатинфосфокиназу и уровень лактата в крови для ранней диагностики синдрома инфузии #пропофола**.

Комбинация #пропофола** и #мидазолама** в непрерывной инфузии может снизить требуемую дозу и улучшить профиль побочных эффектов при равной эффективности [538].

- **Рекомендуется** применение #тиопентала натрия** для купирования ЭС - препарат 3 очереди выбора [510 - 513].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: #Тиопентал натрия** применяется болюсно в дозе 1 - 5 мг/кг, с последующей продолженной инфузией 0,5 - 5 мг/кг/час [539, 540].

Агонист ГАМК-А рецепторов. Обладает выраженным противоэпилептическим действием, снижает внутричерепное давление и понижает температуру тела, однако из-за риска тяжелых побочных эффектов препарат следует ограничить тяжелыми случаями рефрактерного статуса. Имеет пролонгированное действие вследствие накопления в организме. #Тиопентал натрия** может вызывать тяжелую респираторную и сердечно-сосудистую депрессию, склонен к кумуляции (продление времени восстановления и продолжительность интубации после отмены), имеет риск развития пареза кишечника, иммуносупрессии, отека языка и гипернатриемии; индуктор CYP-P450. При суперрефрактерном ЭС возможно повышение дозы в постоянной инфузии в дозе 0,5 - 5 мг/кг/ч. под контролем электроэнцефалографии и поддержания паттерна «вспышка-подавление», желательно в условиях ИВЛ.

● **Рекомендуется** применение #кетамин** для купирования ЭС - препарат 3 очереди выбора [505, 514, 515].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: #Кетамин** применяется в начальной дозе 0,5 - 1 мг/кг/ч с последующей инфузией и наращиванием дозы 0,5 мг/кг/ч каждые 15 - 20 мин до появления паттерна вспышка-подавление на электроэнцефалограмме при рефрактерном ЭС, продолженной инфузией в дозе 0,5 - 5 мг/кг/ч. Отмена проводится постепенно по 2мг/кг/ч под контролем электроэнцефалограммы. Антагонист рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA). Имеет короткий период полужизни, преимущественно метаболизируется системой цитохромов P450. Введение кетамин не требует эндотрахеальной интубации или искусственной вентиляции. Не вызывает кардиореспираторной депрессии, но обладает симпатомиметическим действием, может вызвать тахикардию и другие аритмии, асистолию, повышение АД, увеличение внутричерепного давления; редко используется в качестве монотерапии, обычно сочетается с постоянной инфузией другого анестетика.

● **Рекомендуется** применение #преднизолона** или #метилпреднизолона** детям с впервые развившимся рефрактерным эпилептическим статусом (New-OnsetRefractoryStatusEpilepticus – NORSE) и эпилептическим синдромом, связанным с фебрилитетом на фоне инфекции (FebrileInfection-RelatedEpilepsySyndrome –FIRES) у детей и подростков [516, 541, 542].

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

Комментарии: NORSE и FIRES-синдромы характеризуются рефрактерным течением ЭС и предполагают развитие аутоиммунного процесса, для лечения которого применяется гормонотерапия, при неэффективности препаратов первой и второй линии терапии ЭС. Рекомендовано внутривенное введение #метилпреднизолона** в дозе 10 - 30 мг/кг/д (до 1000 мг в день) в течение 3-5 дней, с последующим переходом на пероральный прием #преднизолона** 2 мг/кг/д (не более 60 мг в день) в течение 1 месяца, затем со 2-го по 6-й месяц в дозе от 1 до 2 мг/кг/день (не более 60 мг/день), в зависимости от эффективности лечения. Поскольку #метилпреднизолон** не зарегистрирован для терапии рефрактерного эпилептического статуса (NORSE/FIRES), необходимо оформление врачебной комиссии («outofflabel»).

- **Рекомендуется** применение высоких доз #иммуноглобулина человека нормального** детям и подросткам с рефрактерным ЭС (синдромами - FIRES и NORSE) с целью купирования статуса [487, 518].

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

Комментарии: *Доза #иммуноглобулина человека нормального**, как правило, составляет 1,2 - 2 г на кг веса в сутки и вводится в течение 3 - 5 дней внутривенно капельно.*

- **Рекомендуется** применение плазмафереза у детей и подростков с рефрактерным ЭС (синдромами - FIRES и NORSE) с целью купирования ЭС [487, 517, 519, 520].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. *Кратность проведения процедуры плазмафереза -3-5 процедур ежедневно.*

- **Рекомендуется** имплантация стимулятора блуждающего нерва при рефрактерном и суперрефрактерном ЭС у детей и подростков [521, 522].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии. *Решение об имплантации стимулятора блуждающего нерва принимается с учетом соматического статуса, данных ЭКГ, консилиумом врачей: невролога, нейрофизиолога, анестезиолога-реаниматолога, хирурга.*

- **Рекомендуется** применение кетогенной диеты у детей и подростков с рефрактерным, суперрефрактерным ЭС [522 - 524].

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

Комментарии. *Кетогенная диета проводится в отделении реанимации после оценки соматического статуса пациента, при постоянном контроле нутритивного статуса, с привлечением специалиста, имеющего опыт применения кетогенной диеты в педиатрической практике.*

Купирование ЭССП осуществляется по следующему алгоритму:

На догоспитальном этапе

Наряду с проведением общих мероприятий, если на момент оказания помощи ребенку имеется клиническая картина развернутого судорожного приступа, необходимо в/в медленно ввести препараты «первой очереди» из производных бензодиазепинов — диазепам** в виде ректального раствора (микроклизмы) в дозе: детям массой до 15 кг - 5 мг; детям массой более 15 кг - 10мг.

Диазепам** для внутривенного и внутримышечного введения назначается: детям после 30 дня жизни внутривенно медленно 0,1 - 0,3 мг/кг на изотоническом растворе натрия хлорида** в

течение 5 минут до максимальной дозы 5мг, или мидазолам в виде защечного раствора вводится детям от 3 мес до 6 мес (включительно) - 2,5мг; от 6 мес до 1 года - 2,5мг; от 1 года до 5 лет (включительно) - 5мг; от 5 до 10 лет (включительно) - 7,5мг; от 10 - 18 лет - 10мг.

При неэффективности первого введения возможно однократное повторное введение через 10 мин. Также могут быть использованы препараты «второй очереди» - вальпроевая кислота**для внутривенного введения: начальная доза 15 мг/кг болюсно, затем инфузия со скоростью 1 мг/кг/мин, максимальная доза 3 - 5 мг/кг/мин [499, 500].

Если через 10 мин после введения ПЭП судороги не прекращаются, упомянутые препараты вводятся в/в повторно.

Если статус не купируется спустя 15 мин после назначения препаратов «второй очереди - ПЭП», приходится прибегать к использованию мероприятий «третьей очереди», к которым относятся ингаляция смесью с повышенным содержанием #кислорода и в/в введение анестетиков [6].

Другие необходимые мероприятия.

В ряде случаев приходится прибегать к назначению препаратов, корригирующих или ликвидирующих сопутствующие патологические процессы или состояния, обусловленные статусом:

- при содержании глюкозы в крови менее 3,0 ммоль/л (или ex juvantibus) — введение 40 - 100 мл 40% раствора #декстрозы**[543]
- при брадикардии в/м вводится 0,02 мг/кг 0,1% раствора #атропина** [544].
- при повышении температуры тела выше 38 С° вводится перорально парацетамол** или ибупрофен** в возрастной дозе, при невозможности – ректально вводится парацетамол**.
- предотвращение отека головного мозга, прогнозируемого при длительном течении судорожного ЭС, предполагает целый комплекс мероприятий - возвышенное положение головы (≥ 30 градусов), достаточная свобода движения диафрагмы, оптимальные параметры артериального давления и сердечной деятельности (ЧСС и ритм), достаточная оксигенация крови (по показателю SpO₂ 95 - 99%), устранение болевых ощущений, нормализация температуры тела, нормализация гликемии в пределах 3 - 10 ммоль/л.

Купирование ЭС на госпитальном этапе

Общие мероприятия по купированию ЭС у детей на госпитальном этапе соответствуют таковым и изложены в соответствующем разделе для взрослых.

Таблица 12. Алгоритм проведения медикаментозной терапии ЭС у детей в адаптированном виде к условиям РФ [505].

Начальный ЭС	Диазепам в виде ректального раствора (микроклизмы) в дозе: детям массой до 15 кг - 5мг; детям массой более 15 кг – 10 мг. либо Диазепам** для внутривенного и внутримышечного введения назначается: детям после 30 дня жизни внутривенно медленно 0,1 - 0,3 мг/кг на изотоническом растворе натрия хлорида** в течение 5 минут до максимальной дозы 5 мг #Мидазолам** в/м, в/в; в виде защежного раствора в разовой дозе детям от 3 мес до 6 мес (включительно) - 2,5 мг; от 6 мес до 1 года - 2,5 мг; от 1 года до 5 лет (включительно) - 5 мг; от 5 до 10 лет (включительно) -7,5 мг; от 10 до 18 лет - 10мг. #Вальпроевая кислота**. Для быстрого достижения концентрации производится внутривенное введение вальпроевой кислоты** в дозе 15 мг/кг болюсно, затем инфузия со скоростью 1 мг/кг/мин [499, 500].	
Если приступы персистируют		
Установившийся ЭС	#Вальпроевая кислота** для в/в введения 25 - 40 мг/кг, макс скорость 10 мг/кг/мин #Леветирацетам** в/в болюсно в течение 15 минут в дозе 40 - 60 мг/кг, максимальная суточная доза составляет 2000 - 4000 мг. Максимальная скорость введения - 500 мг/мин #Лакосамид** в/в дозе 10 — 12 мг/кг при скорости инфузии 0,4мг/кг/мин	
Если приступы персистируют		
Рефрактерный ЭС Неспецифическая терапия: нормализация гемодинамики, дыхания, церебрального метаболизма, КЩР, водно-электролитного баланса, вегетативных расстройств и др. проводится по принципам реанимационного отделения. На госпитальном этапе показан непрерывный ЭЭГ мониторинг.	Фокальный ЭС Повторить терапию второй линии (#вальпроевая кислота**, #леветирацетам**, #лакосамид**). Если приступы персистируют.	Генерализованный ЭС Продолжить антиэпилептическую терапию. Выбрать из в/в препаратов 3 линии #Мидазолам** Возможно внутривенное введение #мидазолама** 0,2 - 0,3 мг/кг болюсно с последующие инфузией 2 - 10 мкг/кг/мин [537]. #Пропофол ** в/в болюс 1 - 2 мг/кг (можно повторно), с последующей инфузией 2 - 12 мг/кг/ч (осторожность при дозе более 5 мг/кг/ч) #Тиопентал натрия** в/в болюс 1 - 5 мг/кг (можно повторно), с последующей инфузией 3 - 5 мг/кг/ч [369]. #Кетамин** в/в болюс 0,5 - 1 мг/кг/ч (можно повторно), с последующей инфузией 0,5 - 5 мг/кг/ч под контролем ЭЭГ.
Если приступы персистируют/рецидивируют		
Суперрефрактерный ЭС	ПЭП, в/в анестетики (#мидазолам** или #пропофол** или #тиопентал натрия** или #кетамин**) в комбинации. Другая терапия	

Реанимационные мероприятия по купированию ЭС не лимитированы по времени, так как благоприятные исходы наблюдаются даже при затяжном суперрефрактерном статусе [6, 370].

Принципиально важно, в случае развития ЭС на фоне нарушения медикаментозного режима пациентом с ранее диагностированной эпилепсией, с подобранной дозой ПЭП, чтобы продолжалась исходная терапия ПЭП (через зонд), а в/в препараты для купирования ЭС назначались дополнительно. Также большое внимание следует уделить преемственности терапии при переводе пациента из реанимационного в неврологическое отделение.

Резекционное хирургическое лечение МРТ - позитивных односторонних височных эпилептогенных поражений (фокальная кортикальная дисплазия, склероз гиппокампа, артериовенозная мальформация, кавернозная мальформация, внутримозговая опухоль головного мозга) функционально не значимых зон головного мозга, при отсутствии показаний к проведению инвазивного видео-ЭЭГ-мониторинга или интраоперационного нейрофизиологического мониторинга, не требующие проведения «хирургии в сознании», необходимо проводить в нейрохирургических учреждениях с опытом проведения операций на

головном мозге. Обязательным условием проведения хирургических вмешательств пациентам с фармакорезистентными формами эпилепсии в нейрохирургических центрах является применение системы фиксации головы, хирургического микроскопа, микрохирургической техники.

Резекционное хирургическое лечение односторонних и двусторонних, мультифокальных, височных и вне-височных МРТ позитивных и МРТ негативных эпилептогенных поражений (фокальная кортикальная дисплазия, склероз гиппокампа, артериовенозная мальформация, кавернозная мальформация, внутримозговая опухоль головного мозга, гетеротопии) функционально значимых зон головного мозга, при наличии показаний к проведению инвазивного видео-ЭЭГ-мониторинга или интраоперационному нейрофизиологическому мониторингу, при необходимости проведения «хирургии в сознании» необходимо проводить в специализированных нейрохирургических учреждениях (федеральные центры). Обязательным условием проведения хирургических вмешательств пациентам с фармакорезистентными формами эпилепсии в нейрохирургических центрах является применение системы фиксации головы, хирургического микроскопа, микрохирургической техники, нейрофизиологического оборудования, нейронавигационной системы.

Установку терапевтической системы стимуляции блуждающего нерва необходимо проводить в специализированных нейрохирургических отделениях с опытом проведения операций на головном мозге и шейном отделе позвоночника. Обязательным условием проведения процедуры установки терапевтической системы стимуляции блуждающего нерва в нейрохирургических отделениях является применение микрохирургической техники.

Установку системы глубокой стимуляции головного мозга, стереотаксическую термодеструкцию необходимо проводить в специализированных нейрохирургических отделениях с опытом проведения стереотаксических операций на головном мозге. Обязательным условием проведения процедуры установки системы глубокой стимуляции головного мозга, стереотаксической термодеструкции в нейрохирургических отделениях является применение стереотаксической рамы, нейронавигационной системы, радиочастотного деструктора.

Гемисферотомию, каллозотомию необходимо проводить в специализированных нейрохирургических отделениях с опытом проведения операций на головном мозге. Обязательным условием проведения процедуры гемисферотомии, каллозотомии в нейрохирургических отделениях является применение системы фиксации головы, микроскопа, безрамной навигационной установки, микрохирургической техники.

· **Рекомендуется** нейрохирургическое лечение пациентам с фокальными структурными эпилепсиями, обусловленными эпилептогенными поражениями мозга (пороки развития головного мозга, внутричерепные опухоли, гетеротопии, фокальные кортикальные дисплазии, последствия ЧМТ), при лечении которых не возникнет неврологических нарушений [371].

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

Рекомендуется нейрохирургическое лечение пациентам с фокальными фармакорезистентными эпилепсиями, принимающим два или более ПЭП в течении минимум 2 лет, или пациентам с выраженными побочными эффектами от приема ПЭП, при условии, что продолжающиеся приступы влияют или ограничивают повседневную жизнь и ее качество [372].

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

Комментарии: При хирургическом лечении височных форм эпилепсии контроль над приступами достигается у 53 – 84% пациентов [373, 374]. Через 6 месяцев после хирургического лечения качество жизни пациентов заметно улучшается, а через 2 - 3 года после операции у пациентов без приступов, качество жизни достигает уровня, сходного со здоровым населением [375].

Схема предоперационного обследования пациентов с фармакорезистентной симптоматической (структурной) эпилепсией представлена на рис. 5.

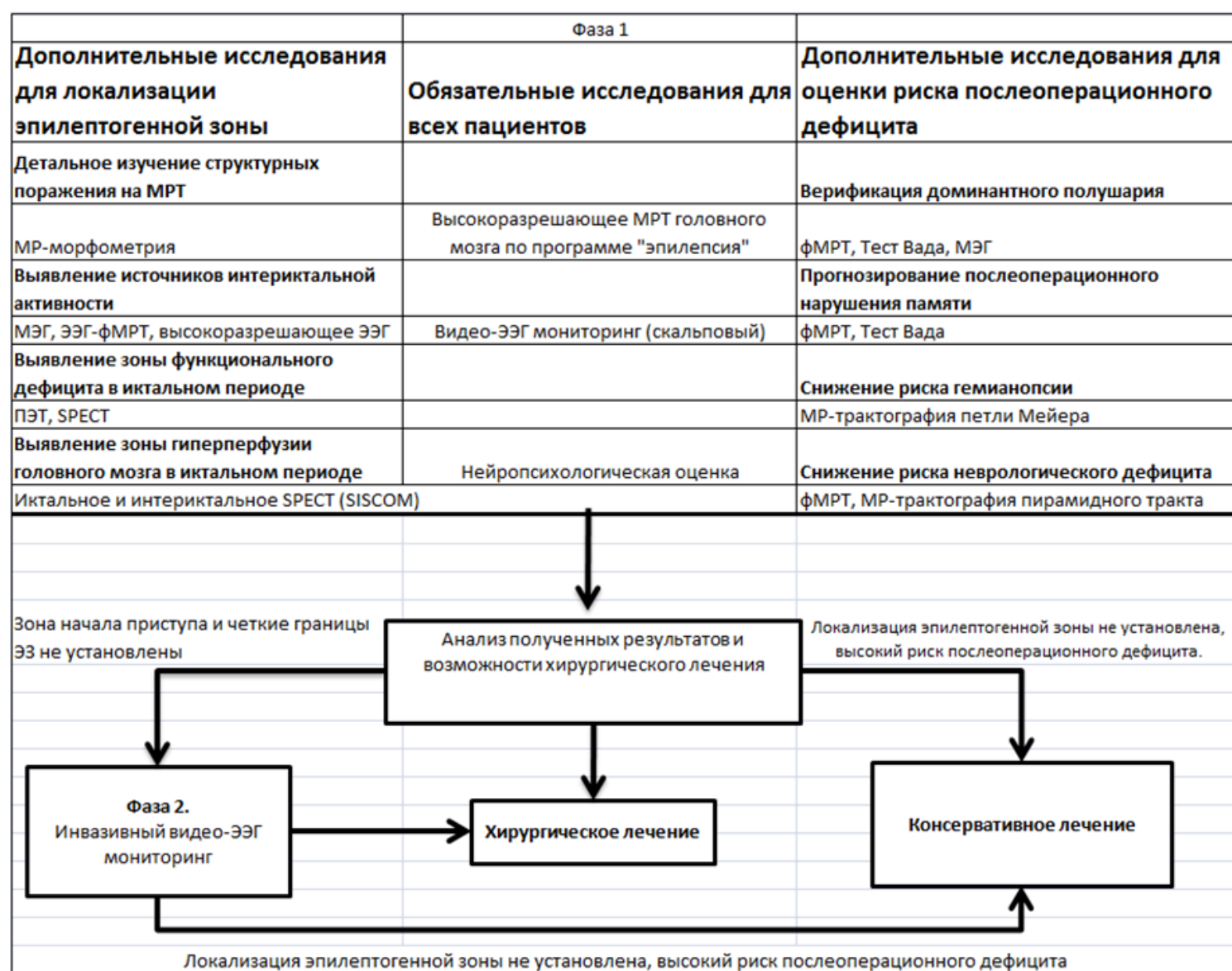


Рис. 5. Схема предоперационного обследования пациентов с фармакорезистентной структурной эпилепсией [376].

· **Не рекомендуется** резекционное хирургическое лечение пациентам с эпилепсией при следующих состояниях [372]:

- прогрессирующих соматических заболеваниях или тяжелой сопутствующей патологии (острая почечная недостаточность, неконтролируемый сахарный диабет, дыхательная недостаточность и т.п.);
- тяжелых психических заболеваниях.
- эпилептогенная зона не установлена.

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

Комментарии: Хирургическое лечение является наиболее эффективным способом прекращения приступов у 26 – 72% [377] пациентов со структурными фармакорезистентными формами эпилепсии, а также позволяет значительно улучшить их качество жизни [378,379].

Виды операции при эпилепсии:

1) *Резекционные вмешательства:*

a) *Удаление патологического очага (АВМ, кавернозной мальформации, опухоли головного мозга и т.п.);*

b) *Селективная амигдалогиппокампэктомия;*

c) *Резекции коры;*

d) *Частичная лобэктомия;*

e) *Лобэктомия;*

f) *Гемисферэктомия;*

2) *Паллиативная хирургия:*

a) *Каллозотомия;*

b) *Множественные субпиальные насечки;*

3) *Альтернативные методы (должны применяться при невозможности или неэффективности резекционного вмешательства):*

a) *Стимуляция блуждающего нерва (VNS);*

b) *DBS;*

c) *Радиохирургия;*

d) *Стреотаксическая термодеструкция, лазерная абляция.*

Наиболее эффективным способом лечения фармакорезистентной эпилепсии является резекция эпилептогенной зоны [372,374,380].

· **Рекомендуется** проведение передней медиальной височной лобэктомии пациентам с височными и сочетанием височной и вневисочных фармакорезистентных форм эпилепсии [380 - 384].

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

Комментарии: *Существует несколько методик выполнения передней медиальной височной лобэктомии - удаление переднемедиальной части височной доли «единым блоком» [381], раздельное удаления неокортикальных и медиальных отделов височной доли [382,383]. Границами неокортикальной резекции являются 4,5 см от верхушки полюса по верхней височной извилине на доминантной стороне и 6 см на субдоминантной [380–384].*

· **Рекомендуется** стимуляция блуждающего нерва пациентам с фармакорезистентными формами эпилепсии, которым резекционное вмешательство не может быть проведено или пациентам с сохраняющимися эпилептическими приступами после ранее проведенного хирургического лечения [385].

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

Комментарии: *Снизить частоту приступов $\geq 50\%$ после установки стимулятора блуждающего нерва удастся в среднем у 50,9% (18,4 - 67%) пациентов, а добиться полного контроля над приступами удастся только у 14% (9 - 27%) [386]. Было показано, что стимуляция блуждающего нерва улучшает настроение у взрослых пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, что может приводить к улучшению качества жизни [387].*

· **Рекомендуется** программирование системы противоэпилептической электростимуляции блуждающего нерва*** начинать через 2 недели после операции [388].

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

Селективная амигдалогиппокампэктомия

Термин «селективная амигдалогиппокампэктомия» относится к группе хирургических вмешательств, направленных на резекцию медиальных структур височной доли без резекции неокортикальных.

Существует несколько доступов к гиппокампу: транскортикальный-трансвентрикулярный, транссильвиевый, транссильвиевый-трансистеральный, субтемпоральный и транстенториальный-супрацеребеллярный доступ.

В настоящее время наиболее распространены транссильвиевый и транскортикальный доступы.

· **Рекомендуется** селективная амигдалогиппокампэктомия пациентам при изолированных поражениях медиальных отделов височной доли без вовлечения неокортикальных отделов височной доли (так называемый «мезиальный височный склероз»), только при локальных эпилептогенных поражениях гиппокампа [389].

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

Множественные субпиальные насечки

· **Рекомендуется** методика субпиальных насечек в тех случаях, когда эпилептогенная зона находится в функционально значимой зоне и не может быть резецирована. Данная концепция основана на том, что нарушение горизонтальной кортикальной взаимосвязи предотвращает распространение пароксизмального разряда, а сохранение вертикально ориентированных волокон - предотвращает развитие функционального дефицита [390].

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

Комментарий: После проведения данной процедуры снижение частоты приступов более чем на 50% удается добиться у 55 - 65% пациентов [390-392], при сочетании множественных субпиальных насечек с дополнительной резекцией очага - у 56% пациентов достигается контроль над приступами, а у 75 – 85% пациентов снижается частота приступов более чем на 95% [391,392].

Каллозотомия

· **Рекомендуется** каллозотомия пациентам с эпилептической энцефалопатией детского возраста (синдромом Леннокса - Гасто) с частыми полиморфными приступами (аксиальными тоническими, атоническими, атипичными абсансами, генерализованными тонико-клоническими, миоклоническими, фокальными приступами), резистентными к лечению [385].

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

Комментарий: Каллозотомия редко применяется у взрослых. Целью хирургического вмешательства является предотвращение распространения приступа из одного полушария в другое. Тонические и атонические приступы, приводящие к травмам, лучше всего поддаются коррекции, чем другие типы приступов [393]. Каллозотомию проводят в два этапа для предотвращения развития «синдрома дисконнекции»: передние две трети разъединяются первым этапом, если контроля над приступами достичь не удастся, то выполняется второй этап – рассечение задней трети [394].

Гемисферэктомия

· **Рекомендуется** проведение гемисферэктомии пациентам с тяжелым неврологическим дефицитом в виде гемипареза и обширным поражением полушария головного мозга кортикальной мальформацией, энцефалитом Расмуссена, синдромом Штурге - Вебера или последствиями нарушения мозгового кровообращения [395-397].

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

Комментарий: Этот метод применяется в основном в педиатрической практике. Функциональная гемисферэктомия заключается в резекции височной доли и центральной коры с последующим разделением теменной и затылочной коры головного мозга от подкорковых структур и мозолистого тела.

Хирургическое лечение вневисочных форм эпилепсии

Вневисочная форма эпилепсии включает в себя множество эпилептогенных синдромов, возникающих из любой области коры головного мозга за пределами височной доли [398].

Рекомендуется кортикэктомия пациентам с вневисочными формами эпилепсии [399].

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

Комментарий: Субпиальная резекция лежит в основе кортикэктомии, только тщательная диссекция резецируемой зоны от окружающих тканей позволяет уменьшить риск повреждения окружающей коры головного мозга. Основными хирургическими принципами кортикэктомии являются максимальное сохранение сосудов и подкоркового белого вещества головного мозга. Сосуды, питающие удаляемую кору головного мозга или слепо заканчивающиеся в предполагаемой зоне резекции, возможно коагулировать, однако сосуды, идущие «транзиторно», следует максимально сохранять для предотвращения развития возможного неврологического дефицита [399].

В сочетании с кортикэктомией или отдельно применяют фронтальную лобэктомию. Лобные резекции возможно разделить на 3 типа: 1-й – фронтополярная лобэктомия, которая включает удаление первых 5 см от полюса лобной доли; 2-й – радикальная передняя лобная лобэктомия, включающая удаление всей лобной доли, за исключением функционально значимых зон; 3-й – передняя фронтальная лобэктомия, включающая резекцию коры между фронтополярной лобэктомией и радикальной лобэктомией [399,400].

Рекомендуется при хирургии вневисочных форм эпилепсии использовать интраоперационную электрокортикографию (ЭКоГ) для регистрации интериктальной активности [399, 401].

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

Глубинная стимуляция головного мозга (DBS)

Рекомендуется глубинная стимуляция головного мозга (DBS) пациентам с фармакорезистентными формами эпилепсии, которым резекционное вмешательство не может быть проведено; а также пациентам с сохраняющимися эпилептическими приступами после ранее проведенного хирургического лечения или неэффективной VNS терапии [402, 403].

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

Комментарий: *Имеется несколько мишеней для стимуляции: ANT (переднее ядро таламуса), HP (гиппокамп), CN (центромедианное ядро таламуса), STN (субталамическое ядро), однако наиболее перспективной мишенью признаны передние ядра таламуса (ANT). Стимуляция проводится пациентам в возрасте от 18 до 65 лет [402]. Снизить частоту приступов $\geq 50\%$ после DBSANT удается в среднем у 56% (40,4 – 66%) пациентов, а добиться полного контроля над приступами - у 29% (14 – 40%) [403].*

Другие мишени для DBS являются менее изученными, имеются немногочисленные публикации с небольшим количеством пациентов. DBSHP - позволяет снизить частоту приступов на 30-90% у пациентов с височной эпилепсией [377], DBSCN - показало эффективность только в отношении генерализованных приступов – снижение приступов на 30-98% [404], DBSSTN в среднем позволяет снизить приступы на 50% [405].

Стереотаксическая радиочастотная деструкция (SRT) эпилептогенных поражений

SRT - локальное малоинвазивное разрушение, применяемое в лечении фармакорезистентной эпилепсии, ассоциированной с глубинными ограниченными эпилептогенными поражениями головного мозга, такими как гипоталамическая гамартома и узловая гетеротопия.

Рекомендуется стереотаксическая радиочастотная деструкция эпилептогенных поражений (SRT) пациентам с фармакорезистентными формами эпилепсии, которым резекционное вмешательство не может быть проведено ввиду большого риска послеоперационных неврологических осложнений, обусловленных локализацией эпилептогенных очагов [406 - 408].

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

Комментарий: *SRT проводится электродом для радиочастотной термодеструкции, доставляемым к эпилептогенному поражению при помощи стереотаксической рамы, что обеспечивает высокую точность деструкции самого очага при минимальном риске повреждения окружающей ткани мозга. Это позволяет безопасно проводить деструкцию локальных глубинно расположенных эпилептогенных очагов [406]. SRT гипоталамических гамартом позволяет достичь контроля над приступами у 71 - 80% пациентов [407]. SRT узловых гетеротопий приводит к снижению частоты приступов $> 50\%$ у 48,7% больных [408].*

В зависимости от объема эпилептогенного очага и эпилептогенной зоны, их локализации, форм и размеров выбирают тот или иной тип хирургического вмешательства (рис. 6).

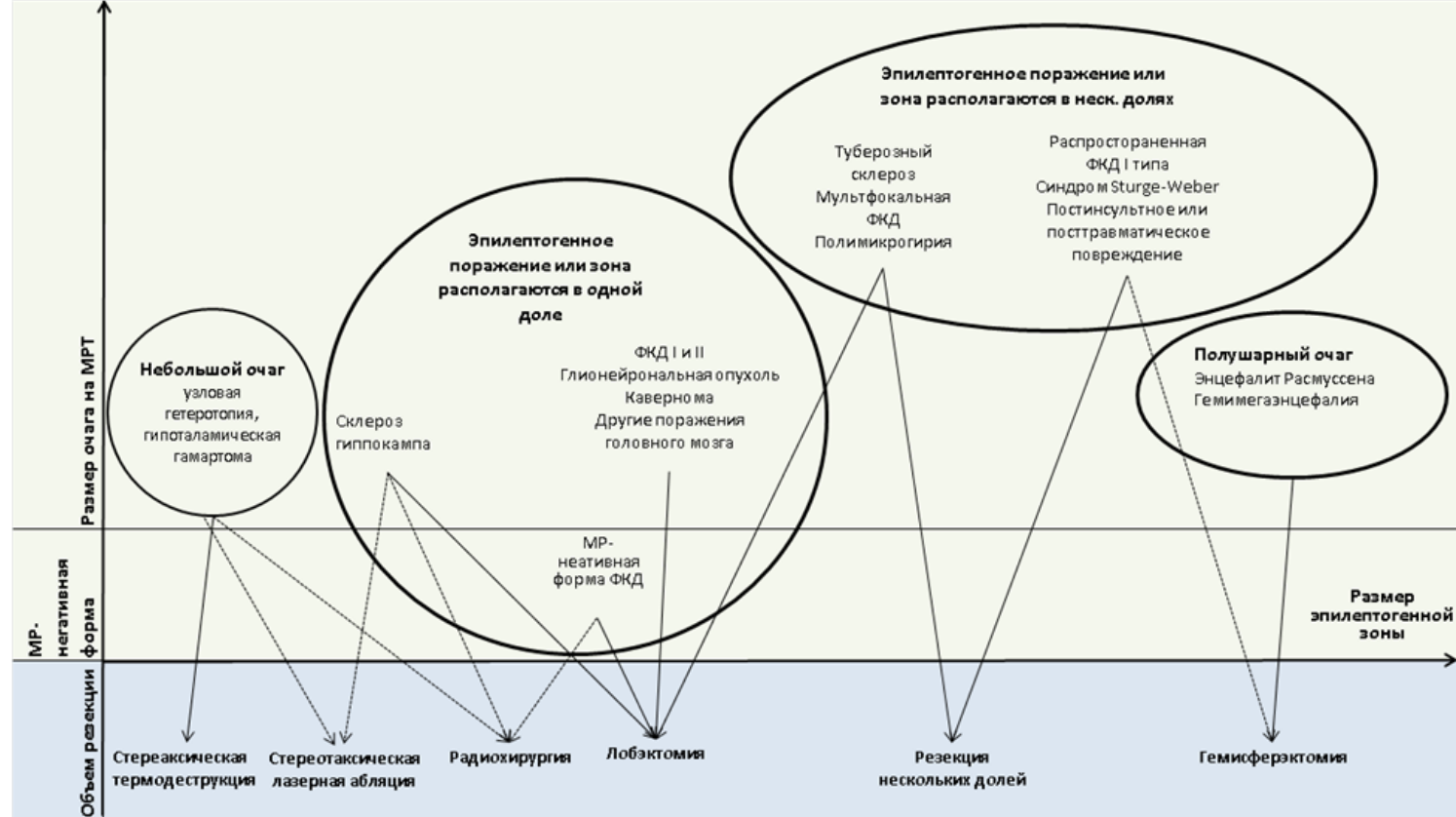


Рис. 6. Схема различных форм хирургического лечения в зависимости от этиологии эпилепсии, объема и локализации поражения, размера эпилептогенной зоны [376].

Использование интраоперационного нейрофизиологического мониторинга во время хирургического лечения фармакорезистентной эпилепсии.

Рекомендуется проведение интраоперационного нейрофизиологического мониторинга с картированием функций резецируемой коры головного мозга у пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией при расположении эпилептогенной зоны вблизи функционально значимой коры или подкорковых проводящих путей [409].

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

Комментарий: Применение интраоперационного нейрофизиологического мониторинга (ИОМ) и картирования коры во время резекции эпилептогенной зоны позволяет локализовать функциональные зоны с помощью прямой электростимуляции коры. При расположении эпилептогенной зоны возле моторной коры, проведение электростимуляции возможно во время наркоза, а для проведения картирования речевых зон необходимо пробуждение пациента. У детей локализацию центральной борозды возможно проводить методом соматосенсорных вызванных потенциалов с анализом реверсии фазы над Роландовой бороздой.

Нарушения психики различного спектра весьма частое явление при эпилепсии.

Рекомендуется консультация врача-психиатра для пациентов с эпилепсией при наличии у него коморбидных психических расстройств, поведенческих, эмоциональных, когнитивных нарушений [6].

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

· **Рекомендуется** назначение антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) для лечения депрессивного расстройства у ПЭ старше 18 лет [410, 411].

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

Комментарий: Общие подходы к лечению депрессий у ПЭ аналогичны таковым у пациентов с депрессией без эпилепсии. Результаты проспективного открытого исследования показали, что на фоне приема СИОЗС 7 из 8 пациентов с эпилепсией и депрессией к 12 неделе терапии достигают ремиссии [411]. При недостаточной эффективности СИОЗС целесообразно рассмотреть вопрос о назначении антидепрессантов из других групп.

· **Рекомендуется** назначение пароксетина** пациентам с эпилепсией 18 лет и старше при наличии депрессии [412, 413].

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

Комментарий: Результаты рандомизированного контролируемого сравнительного исследования пароксетина** в дозе 20 - 40 мг в сутки и других антидепрессантов, проведенного на 67 ПЭ и депрессией показали, что в течении 8 недель терапии, 82% достигли первичного ответа на лечение [412]. При этом из группы пароксетина** не выбыл ни один человек.

· **Рекомендуется** назначение циталопрама пациентам с эпилепсией 18 лет и старше при наличии депрессии [414–416].

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

Комментарий: В открытом проспективном исследовании 43 ПЭ и депрессией было показано, что на прием циталопрама в дозировке 10 - 40 мг в сутки в течении 8 недель ответило 65% ПЭ и депрессией [414]. В 16-недельном исследовании 45 ПЭ и депрессией похожего дизайна уровень ответа на терапию циталопрамом составил 86%. [415]. В проспективном открытом исследовании циталопрама, проведенного на пациентах с височной эпилепсией и депрессией, показано, что уровень ответа на терапию составил 53,3%, а 21,2% пациентов достигли ремиссии к 20 - 30 неделе терапии [416]. Ни в одном из приведённых выше исследований прием циталопрама не сопровождался учащением приступов.

· **Рекомендуется** назначение сертралина** пациентам с эпилепсией старше 18 лет при наличии депрессии [417, 418].

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

Комментарий: В рандомизированном исследовании сертралина** и когнитивно-поведенческой психотерапии было показано, что на фоне приема сертралина** в дозе 50 - 200 мг в сутки (N = 75) к 16 неделе терапии ремиссии достигли 53% пациентов [417]. Ни у одного пациента прием сертралина** не сопровождался учащением приступов. В течении 12 месяцев наблюдения за

100 пациентами с эпилепсией с депрессивными/обсессивными расстройствами (97/3) на фоне приема сертралина** лишь у 6 пациентов отмечалось учащение приступов, при этом причинную связь между приемом сертралина** и учащением приступов авторы смогли выявить лишь у одного пациента [418].

· **Рекомендуется** назначение венлафаксина для лечения депрессивного расстройства пациентам с эпилепсией 18 лет и старше [419, 420].

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

Комментарий: В результате рандомизированного контролируемого исследования было установлено, что в течении 8 недель терапии значимо большее число пациентов, получавших венлафаксин (25 - 75 мг в сутки) достигли первичного ответа на терапию по сравнению с теми, кто не получал какого-либо лечения депрессии (69% vs 19%). При этом авторами не проводилась оценка влияния венлафаксина на эпилептические приступы [419].

· **Рекомендуется** назначение мirtазапина для лечения депрессивного расстройства у пациентов с эпилепсией 18 лет и старше [416, 420].

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

Комментарий: По данным проспективного открытого исследования назначение мirtазапина в средней дозе 32,2 (6,8) мг в сутки привело к уменьшению симптомов депрессии у 51,9%, а около 15% достигли ремиссии к 20 - 30 неделе терапии [416]. Прием мirtазапина не сопровождался учащением приступов.

· **Не рекомендуется** назначение амитриптилина** для лечения депрессивного расстройства у ПЭ 18 лет и старше [421].

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

Комментарий: В результате двойного слепого плацебо контролируемого исследования к 6 неделе терапии не было выявлено значимых различий по уровню ответа на 25 мг амитриптилина** и плацебо [421].

· **Не рекомендуется** назначение кломипрамина** для лечения депрессивного расстройства у ПЭ 18 лет и старше [422].

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

Комментарий: результаты метанализа [422] показали, что кломипрамин** ассоциирован с повышенным риском эпилептических приступов у людей, не болеющих эпилепсией, со стандартизированным показателем заболеваемости 4 (95% CI 2,6 - 6,0).

· **Рекомендовано** при назначении антидепрессантов пациентам с эпилепсией и депрессией 18 лет и старше учитывать их лекарственные взаимодействия с противосудорожными препаратами [410].

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

Комментарии: карбамазепин**, фенитоин** и фенобарбитал** снижают концентрации СИОЗС примерно на 25% [423], а вальпроевая кислота** незначительно повышают концентрацию активного метаболита венлафаксина - О-десметилвенлафаксин [424]. Флувоксамин, флуоксетин** и в меньшей степени сертралин** незначительно повышают концентрацию вальпроевой кислоты** [425, 426]. Некоторым пациентам может потребоваться изменение режима дозирования ПЭП.

· **Рекомендуется** взрослым пациентам с эпилепсией с симптомами тревоги проведение когнитивно-поведенческой психотерапии [427, 428].

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

· **Рекомендуется** взрослым пациентам с эпилепсией и в зависимости от вида тревожных расстройств назначение антидепрессантов из группы СИОЗС (сертралин**, пароксетин**, флувоксамин, циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин**) в качестве препаратов первой линии [430].

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

Комментарии: Терапия антидепрессантами из группы СИОЗС безопасна для пациентов с эпилепсией, так как они не влияют на частоту эпилептических приступов. Тем не менее, стоит учитывать возможные лекарственные взаимодействия с ПЭП, которые среди СИОЗС наиболее выражены у пароксетина**.

*Рекомендуемая суточная дозировка сертралина** – 50 - 150 мг в сутки, циталопрама и пароксетина** – 20 - 60 мг в сутки, эсциталопрама – 10 - 20 мг в сутки, флуоксетина** – 20 - 40 мг в сутки, флувоксамина – 100 — 300 мг в сутки. Обычно начинают с минимальных терапевтических доз, поднимая их при отсутствии эффекта.*

· **Рекомендуется** пациентам с эпилепсией старше 18 лет и генерализованным тревожным расстройством назначение прегабалина** [431].

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

Комментарии: механизм действия препарата заключается в связывании с альфа-2-дельта-субъединицей потенциалзависимых кальциевых каналов, что блокирует передачу болевых импульсов и снижает вероятность судорожных приступов, связывает пресинаптические N и P/Q кальциевые каналы, уменьшая их чрезмерную активность, таким образом снижая проявления тревожной симптоматики. Режим дозирования для лечения генерализованного тревожного расстройства: начальная доза — 150 мг/сут. В зависимости от достигнутого эффекта и переносимости, через одну неделю дозу можно увеличить до 300 мг/сут. Длительное применение препарата безопасно для пациента. Побочными эффектами прегабалина** являются такие явления, как: седация, головокружение, тремор, дизартрия, парестезии, нарушение памяти, нарушение координации, нарушение внимания, спутанность

сознания, эйфория, раздражительность, сухость во рту, запор, увеличение веса, повышенный аппетит, метеоризм, помутнение зрения, диплопия, периферические отеки, снижение либидо, эректильная дисфункция.

Паллиативная помощь – подход, целью которого является улучшение качества жизни пациентов и членов их семей, оказавшихся перед лицом угрожающего жизни заболевания. Эта цель достигается путем предупреждения и облегчения страданий благодаря раннему выявлению, тщательной оценке и купированию боли и других тягостных физических симптомов, а также оказанию психосоциальной и духовной поддержки [432]. Главная задача паллиативной помощи – достижение, поддержка, сохранение и повышение, насколько это возможно, качества жизни пациента. Однако определить, что такое «качество жизни», может только сам пациент, нуждающийся в паллиативной помощи [433].

· **Рекомендуется** оказание паллиативной медицинской помощи детям с формами эпилепсии, относящимися к заболеваниям, ограничивающим продолжительность жизни (коды МКБ G 40.4, G 40.5, G 40.9) [268–270] и детям с фармакорезистентной эпилепсией, которым выполнены паллиативные нейрохирургические вмешательства (каллозотомия и субпиальные транссекции) [271, 272], осуществляемой сотрудниками медицинских организаций и их подразделений, оказывающих специализированную паллиативную медицинскую помощь детям, для обеспечения потребностей пациента и его законных представителей.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

· **Рекомендуется** введение защечного раствора мидазолама детям при эпилептическом статусе для купирования приступа судорог [434].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

· **Рекомендуется** введение ректального раствора диазепама детям при эпилептическом статусе для купирования приступа судорог [434].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

К наблюдению за детьми с формами эпилепсии, относящимися к заболеваниям, ограничивающим продолжительность жизни (коды МКБ G 40.4, G 40.5, G 40.9) и детям с фармакорезистентной эпилепсией, которым выполнены паллиативные нейрохирургические вмешательства (каллозотомия и субпиальные транссекции), должны привлекаться сотрудники медицинских организаций и их подразделений, оказывающих специализированную паллиативную медицинскую помощь детям.

Паллиативная помощь детям с эпилепсией оказывается на основании соответствующих нормативных документов (см. Приложение «Связанные документы»).

3.5 Кетогенная диета

Кетогенная диета (КД) - это хорошо зарекомендовавший себя нефармакологический метод лечения детей и взрослых с лекарственно-устойчивой эпилепсией, который основывается на изменении рациона с увеличением доли жиров и уменьшением углеводов и белков. Из-за очень высокой потребности в жирах классическую КД может быть трудно поддерживать, что приводит к необходимости использовать ее альтернативные варианты. Модифицированная КД, по-видимому, почти так же эффективна, но обеспечивает больший выбор продуктов питания. Различные альтернативы КД включают модифицированную диету Аткинса (МДА), диету со среднецепочечными триглицеридами (ДСЦТ) и терапию с низким гликемическим индексом (НУД или низкоуглеводная диета) [435].

Типы КД

(1) Классическая КД состоит преимущественно из жиров (до 90%) и низкого содержания углеводов и белков, что приводит к кетозу и имитирует состояние голодания. Это жесткая диета, рассчитывается математически для каждого пациента индивидуально. Из-за ограничения рациона пациенту необходимо обеспечивать организм достаточным количеством витаминов и минералов.

(2) МДА направлена на обеспечение разнообразия продуктов и вкусовых качеств с соотношением жиров к углеводам и белку 1 : 1 и содержит около 65% жира, 25% белка и 10% углеводов. Поощряется употребление жиров, а потребление углеводов ограничивается до 10 – 20 г/день для детей и 15 – 20 г/день для взрослых. МДА не требует взвешивания пищи на граммовых весах или ограничения калорий, белков или жидкостей и может быть хорошим вариантом для пациентов, которые не могут переносить более строгую диету, такую как классическая КД. При МДА рекомендуется прием поливитаминов с низким содержанием углеводов и карбоната кальция.

(3) НУД основана на соотношении жира к углеводам и белку 0,6 : 1, содержит 60% жиров, 30% белка и 10% углеводов с низким гликемическим индексом (ГИ), ГИ < 50. ГИ измеряет тенденцию еды повышать уровень глюкозы в крови по сравнению с эквивалентным количеством эталонного углевода (глюкозы). По сравнению с классической КД, НУД дает меньшее повышение уровня кетоновых тел, но имеет сопоставимую эффективность, лучшую переносимость и более простую реализацию.

Рекомендуется применение кетогенной диеты детям с любой формой фармакорезистентной эпилепсии при неэффективности обычно применяемых противосудорожных препаратов с целью альтернативного лечения эпилепсии [349, 535].

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

Комментарии: Кетогенная терапия не должна быть терапией «отчаяния». Кетогенную диету следует рассмотреть как лечебную опцию у детей после неэффективности двух противосудорожных препаратов, а при некоторых синдромах эпилепсии (при синдроме дефицита GLUT1 и пиридоксин-зависимой эпилепсии), как можно раньше.

КД считается золотым стандартом для лечения метаболических заболеваний, таких как синдром дефицита белка-переносчика глюкозы 1 (GLUT-1) и дефицит пируватдегидрогеназы. В настоящее время КД показала высокую эффективность относительно лечения синдрома Веста. КД также может использоваться при других эпилептических синдромах и является важным альтернативным лечением для пациентов с лекарственно-устойчивой эпилепсией, которые не являются кандидатами на хирургическое лечение.

Эпилептические синдромы с вероятной эффективностью КД: синдром Ангельмана, митохондриопатии с нарушением комплекса 1, синдром Драве, МАЭ (синдром Доозе), синдром дефицита белка-переносчика глюкозы 1 (Glut-1), синдром эпилепсии, связанный с фебрильной инфекцией (FIRES), дети или младенцы на искусственном вскармливании (исключительно), инфантильные спазмы, синдром Отахара, дефицит пируватдегидрогеназы, суперрефрактерный эпилептический статус, туберозный склероз.

Эпилептические синдромы с возможной эффективностью КД: дефицит аденилосукцинатазы, CDKL5-энцефалопатия, ДАЭ, пороки развития головного мозга, эпилепсия младенчества с мигрирующими фокальными приступами, эпилептическая энцефалопатия с продолженной спайк-волновой активностью во сне (CSWS), гликогеноз типа V, ЮМЭ, болезнь Лафора, синдром Ландау - Клеффнера, синдром Леннокса - Гасто, дефицит фосфофруктокиназы, синдром Ретта, подострый склерозирующий панэнцефалит.

Абсолютные противопоказания

Дефицит карнитина (первичный), дефицит карнитин-пальмитоилтрансферазы (CPT) I или II, дефицит карнитинтранслоказы, β -окислительные дефекты, дефицит среднецепочечной ацилдегидрогеназы (MCAD), дефицит длинноцепочечной ацилдегидрогеназы (LCAD), дефицит короткоцепочечной ацилдегидрогеназы (SCAD), дефицит длинноцепочечного 3-гидроксиацил-КоА, дефицит среднецепочечного 3-гидроксиацил-КоА, дефицит пируваткарбоксилазы, порфирия.

К относительным противопоказаниям относятся неспособность поддерживать полноценное питание, возможное хирургическое лечение эпилепсии, низкая приверженность диеты родителями или опекуном, одновременное применение пропорола.

Подготовка к введению КД

Перед тем, как начать диету, пациент должен вести дневник приступов, чтобы установить параметр их частоты. Необходимо провести общий анализ крови с тромбоцитами, электролиты, КЩС включая бикарбонат сыворотки, общий белок, кальций, цинк, селен, магний и фосфаты, биохимический анализ крови (включая альбумин, аммиак и креатинин), липидный профиль натощак, ацилкарнитиновый профиль в сыворотке крови, общий анализ мочи, кальций и креатинин в моче, концентрацию противосудорожного препарата, уровень витамина D.

Определение органических кислот в моче и аминокислот в сыворотке крови рекомендуются в случае неясной природы эпилепсии.

Также необходимы ЭЭГ и МРТ головного мозга. В случае риска нефролитиаза необходимо сделать УЗИ почек; электрокардиограмма и ультразвуковое исследование сонной артерии считаются необязательными. Оценка питания включает пищевой дневник, включая отчет о питании за 3 дня, пищевые привычки, аллергию, отвращение и непереносимость. Исходный вес, рост и идеальный вес для роста и индекса массы тела (ИМТ) необходимы для расчета кетогенного соотношения, калорий и потребления жидкости. Состав диеты следует подбирать в соответствии с возрастом пациента и способом кормления.

Методика проведения КД

Цель терапии состоит в том, чтобы достичь соотношения четырех частей жира к одной порции белка и углеводов, описываемого как «4 : 1». Чтобы достичь этого уровня, можно использовать один из двух подходов, с голоданием или без него. При первом подходе пациент должен быть госпитализирован на 12 – 48 часов или при наличии кетонов в моче, чтобы предотвратить развитие гипогликемии и обезвоживания. Этот метод имеет тенденцию ускорять развитие кетоза, хотя может вызвать больший стресс у пациента. Когда достигается кетоз, питание рассчитывается так, чтобы поддерживать постоянное соотношение КД.

Последний подход не требует госпитализации, и коэффициент КД поэтапно увеличивается еженедельно с 1 : 1, 2 : 1 и 3 : 1 до 4 : 1. Большая часть литературы предполагает, что нет значительной разницы между двумя подходами с точки зрения времени, необходимого для достижения кетоза и возникновения гипогликемии, поэтому в настоящее время пациенты, как правило, не голодают перед началом КД.

Принимая во внимание, что КД обеспечивает лишь небольшое количество фруктов, овощей, зерна, молока и сыра, необходимы пищевые добавки: мультивитаминные и минеральные комплексы с низким содержанием углеводов следует принимать ежедневно. К основным пищевым добавкам, необходимым для всех пациентов любого возраста, относят мультивитамины с минералами (включая микроэлементы, особенно селен), препараты кальция, витамин D и его аналоги (в соответствии с суточной потребностью, реже рекомендуют выше рекомендованной суточной нормы цитраты для перорального применения, слабительные средства для профилактики или лечения (лаурилсульфоацетат натрия, минеральное масло, глицериновые свечи), дополнительные селен, магний, цинк, фосфор, железо, медь, карнитин, масло МСТ или кокосовое масло, соль (старше 1 года).

Фонд Чарли (Charlie Foundation) разработал программу «KetoDietCalculator», чтобы помочь специалистам и лицам, осуществляющим уход, управлять диетической терапией. Эта онлайн-база данных рассчитывает планы питания для всех возрастов, от младенцев до взрослых, от твердой пищи до жидких смесей, и доступна в Интернете и на мобильных устройствах по ссылке <http://www.ketodietcalculator.org>.

Наблюдение

Пациентов, придерживающихся КД, следует регулярно осматривать каждые 3 месяца, и члены семьи или опекун должны иметь доступную связь с командой диетологов, чтобы разрешить возможные сомнения и обсудить побочные эффекты. При каждом визите следует оценивать дневник приступов, а также когнитивное развитие и поведение ребенка.

При посещении клиники необходимы следующие обследования: оценка питания (дипломированный диетолог), роста, веса, идеальный вес для ИМТ, при необходимости - окружность головы у младенцев; оценка соответствия рецептов, используемых семьей или опекуном, рассчитанным калориям, белкам и жидкости; пересмотр дополнительных витаминных и минеральных добавок; оценка приверженности КД.

При необходимости – изменение схемы рациона для улучшения приверженности диетическому лечению и контроля над приступами.

Также необходимы: неврологический осмотр, оценка побочных эффектов КД, решение об изменении количества ПЭП (если применимо), оценка целесообразности дальнейшего продолжения КД. К лабораторной оценке относится общий анализ крови с тромбоцитами, электролиты, КЩС, включая бикарбонат сыворотки, общий белок, кальций, цинк, селен, магний и фосфаты, биохимический анализ крови (включая альбумин, аммиак и креатинин), липидный профиль натошак, ацилкарнитиновый профиль в сыворотке крови, общий анализ мочи, кальций и креатинин в моче, концентрацию ПЭП, уровень витамина D. ЭЭГ проводится для оценки эффективности КД или при рассмотрении вопроса о прекращении КД. При длительном нахождении на КД рекомендуется исследование минеральной плотности костной ткани (сканирование DEXA) через 2 года от начала КД.

Следует помнить, что для достижения эффективности КД требуется период не менее 3 месяцев с момента достижения пациентом кетоза, поэтому важно побудить пациента и его семью продолжать диету в течение этого периода без изменения лекарства.

Отмена КД

Как указывалось ранее, КД следует использовать в среднем как минимум 3 месяца, чтобы сделать справедливую оценку эффективности терапии, прежде чем рассматривать вопрос о прекращении лечения. Если приступы учащаются через 1 - 2 недели после начала КД, диету следует немедленно прекратить.

Если семья решает оставить своего ребенка на КД более 6 месяцев, несмотря на отсутствие очевидного контроля над приступами, решение в конечном итоге остается за ними и должно поддерживаться до тех пор, пока будут отслеживаться и устраняться побочные эффекты.

У детей со снижением частоты приступов более чем на 50% КД прекращают ориентировочно через 2 года; однако у детей, у которых контроль приступов почти завершен (например, снижение приступов более чем на 90%) и побочные эффекты незначительны, КД можно продолжать в течение нескольких лет.

Для КД нет максимальной продолжительности. Консенсусная группа рекомендует пересматривать риски и преимущества КД при каждом посещении клиники и, конечно, после 2 лет непрерывного использования.

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

· **Рекомендуется** специалистам по реабилитации у больных эпилепсией старше 18 лет учитывать сниженную кардиореспираторную толерантность, с целью оценки модифицируемых факторов развития физических и психических хронических состояний и преждевременной смертности [437, 438].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 2).

· **Рекомендуется** проведение акупунктуры в сочетании с основной терапией для пациентов с эпилепсией для снижения частоты приступов [439].

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

· **Рекомендуется** проведение «школы эпилепсии» с обзором отдельных тем, связанных с эпилепсией, таких как типы приступы, управление стрессом, меры профилактики травм, эффективность лечения и побочные эффекты ПЭП членами междисциплинарной команды для пациентов с эпилепсией и их родственников для улучшения качества жизни пациентов с эпилепсией [440].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5).

· **Рекомендуется** организация наблюдения, включающего структурированное интерактивное обучающее приложение, организованное обученной медсестрой по эпилепсии, для пациентов с эпилепсией, для улучшения качества жизни, связанного со здоровьем, уменьшения дистресса, связанного с эпилепсией, беспокойства в связи с физическими и психическими эффектами ПЭП, а также в связи с физической активностью и работой [442, 443].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 2).

· **Рекомендуется** использование навык-ориентированных психологических вмешательств (когнитивно-поведенческую терапию (КПТ), включая методы КПТ, такие как дыхательные приемы, рассуждение или визуализация; консультирование; и упражнения на осознанность) у взрослых и подростков с эпилепсией для улучшения качества жизни [443].

Уровень убедительности рекомендаций А. (Уровень достоверности доказательств - 2).

· **Рекомендуется** специалистам по реабилитации включить поведенческие методы в виде программ самоуправления в дополнении к стандартной терапии в комплексную помощь пациентам с эпилепсией с целью улучшения качества жизни, когнитивных функций и приверженности к лечению [444].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарий: Когнитивно-поведенческая терапия представляется важным дополнением к стандартной противоэpileптической терапии при эпилепсии, особенно у пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами [445]. Основной задачей когнитивно-поведенческой терапии при эпилепсии является коррекция иррациональных установок мышления пациентов, улучшение навыков совладания, самоэффективности и самоконтроля [446]. Программы когнитивно-поведенческой терапии включают обучение пациентов регулированию настроения, разрешению конфликтующих мыслей и эмоций («когнитивный диссонанс»), управлению стрессом и изменению образа жизни, чтобы минимизировать триггеры приступов [444]. Пациенты учатся определять неадаптивные модели мышления и заменять их более здоровыми когнитивными и поведенческими реакциями [447]. Обучение пациентов «эффективному самоуправлению» сводится к трем направлениям: осторожность изо дня в день, отрегулированный стиль жизни, информированное сознание [448].

· **Рекомендуется** рациональная психотерапия [449, 450].

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

Комментарий: Психотерапия при эпилепсии используется для влияния не только на патологические проявления, но и на личность пациента с целью приспособления к повседневной жизни в условиях изменившегося состояния здоровья. Психотерапевтические методы могут способствовать пониманию и смягчению аффективной напряженности, общему успокоению, формированию позитивного настроя у пациентов с эпилепсией. Психотерапия при эпилепсии позволяет более дифференцированно, гибко и «экономно» разрешать вопросы долгосрочного планирования медикаментозной терапии и реабилитации. Психотерапия при эпилепсии применяется в составе комплексного лечения при обязательном условии регулярной медикаментозной терапии [449]. Психотерапевтическая коррекция должна применяться адекватно клинической картине заболевания и с обязательным учетом личности пациента. Главными задачами рациональной психотерапии в виде беседы являются установление доверительного контакта с пациентом и разъяснительное подкрепление всех видов лечебных процедур и лекарственных назначений; изменение представления пациента о своей болезни; коррекция социальной установки, отношения к труду, окружающим. Во время психотерапевтической беседы необходимо обсуждать вопросы: как пациенты должны вести себя в обществе; подчеркивать необходимость участия их в трудовой деятельности; в виде советов рекомендовать, каким образом они могут учиться или работать [450].

4.2. Санаторно-курортное лечение, методы медицинской реабилитации, основанные на использовании природных лечебных факторов

В соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 сентября 2020 г. N 1029н «Об утверждении перечней медицинских показаний и противопоказаний для санаторно-курортного лечения» противопоказаниями к санаторно-курортному лечению являются [451]:

- Эпилепсия с текущими приступами, в том числе резистентная к проводимому лечению.

- Эпилепсия с ремиссией менее 6 месяцев (для санаторно-курортных организаций не психоневрологического профиля).

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

По разным оценкам, до 25% случаев развития эпилепсии можно предотвратить путем первичной профилактики заболеваний и состояний, которые могут быть факторами риска эпилепсии. Предупреждение травм головы является самым эффективным способом предотвращения посттравматической эпилепсии. Надлежащая перинатальная помощь способствует уменьшению числа новых случаев эпилепсии, обусловленных перинатальной патологией ЦНС. Необходимы профилактические мероприятия, направленные на снижение заболеваемости и раннюю диагностику инфекционных и паразитарных заболеваний, являющихся факторами риска инфекционных эпилепсий.

· **Рекомендуется** генетическое консультирование и молекулярно-генетическое исследование мутации методом Сэнгера родителям пациента при выявлении у ребенка вероятно патогенной мутации или мутации с неясным клиническим значением в гене, ассоциированным с моногенным заболеванием, с целью прогноза деторождения [256].

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

· **Рекомендуется** проведение профилактических мероприятий, направленных на снижение риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, а также диспансерное наблюдение за пациентами, перенесшими инсульт (контроль артериального давления, холестерина, глюкозы крови, снижение веса, а также отказ от курения и чрезмерного употребления алкоголя), для снижения риска постинсультной эпилепсии [452, 453].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

· **Рекомендуется** диспансерное наблюдение пациентов с эпилепсией врачом-неврологом поликлиники или специализированного эпилептологического центра, проведение длительной противоэпилептической терапии с целью достижения ремиссии заболевания, сохранения оптимального качества жизни [6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

6. Организация оказания медицинской помощи

Медицинская помощь по профилю «эпилептология» осуществляется в виде:

- первичной медико-санитарной помощи;
- скорой медицинской помощи;
- специализированной медицинской помощи,
- высокотехнологичной медицинской помощи.

Медицинская помощь оказывается в следующих условиях:

- вне медицинской организации (по месту вызова бригады скорой медицинской помощи);
- амбулаторно (в условиях, не предусматривающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение);
- стационарно (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение).

Первичная медико-санитарная помощь включает: первичную врачебную медико-санитарную помощь, первичную специализированную медико-санитарную помощь.

Первичная врачебная медико-санитарная помощь при эпилепсии в соответствии с Приказом Минздрава России от 24.12.2012 № 1404н [454] и Приказом Минздрава России от 24.12.2012 № 1439н [455] оказывается врачом-кардиологом, врачом-неврологом, врачом-психиатром, врачом-терапевтом, врачом-акушером-гинекологом, врачом-нейрохирургом, врачом-офтальмологом, врачом-эндокринологом, врачом-генетиком, врачом общей практики (семейным врачом), врачом-терапевтом участковым, врачом-эндокринологом в медицинских организациях.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь при эпилепсии в соответствии с Приказом Минздрава России от 24.12.2012 № 1541н [456] оказывается врачом-акушером-гинекологом, врачом-генетиком, врачом-кардиологом, врачом-неврологом, врачом-нейрохирургом, врачом-офтальмологом, врачом-психиатром, врачом-терапевтом, врачом-эндокринологом в медицинских организациях, оказывающих специализированную, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь.

Скорая медицинская помощь оказывается выездными бригадами скорой медицинской помощи в соответствии Приказом Минздрава России от 05.07.2016 N 468н [457]. Обязательной госпитализации подлежат пациенты с эпилептическим статусом, в состоянии комы и в состоянии с нарушением сознания в медицинские организации, оказывающие круглосуточную помощь и имеющие в своем составе отделения неотложной медицинской помощи.

Высокотехнологичная медицинская помощь осуществляется в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ от 10 декабря 2013 г. № 916н "О перечне видов высокотехнологичной медицинской помощи"[458].

При обращении пациента с эпилепсией к врачу общей практики, врачу-терапевту, кардиологу он направляется на консультацию к врачу-неврологу для определения плана обследования и назначения лечения. Большинство пациентов с эпилепсией могут проходить обследование и лечение у врача-невролога. Пациенты с эпилепсией состоят под наблюдением у врачей-неврологов.

В межрайонные (районные) специализированные кабинеты оказания помощи больным с эпилепсией и другими пароксизмальными состояниями и/или городские эпилептологические центры и/или областные эпилептологические центры (кабинеты) направляются больные для уточнения диагноза, назначения лечения и его коррекции.

Отбор больных для проведения консультаций в межрайонные (районные) специализированные кабинеты оказания помощи больным с эпилепсией и другими пароксизмальными состояниями, городские эпилептологические центры, областные эпилептологические центры (кабинеты) осуществляет врач-невролог или заведующий неврологического отделения медицинской организации.

Направлению в межрайонные (районные) специализированные кабинеты оказания помощи больным с эпилепсией и другими пароксизмальными состояниями и/или городские эпилептологические центры, областные эпилептологические центры (кабинеты) подлежат пациенты: с впервые выявленной эпилепсией; с ранее установленным диагнозом эпилепсии для коррекции лечения; при сохранении приступов на протяжении более 3 месяцев на фоне назначенной терапии [459]; с установленной резистентностью к проводимой терапии; с целью дифференциального диагноза эпилепсии с другими пароксизмальными состояниями; лица призывного возраста, имеющие в анамнезе пароксизмальные состояния; женщины с пароксизмальными состояниями, планирующие беременность.

При сохранении эпилептических приступов, развитии побочных эффектов, фармакорезистентных формах заболевания пациент может быть направлен в неврологический стационар; по показаниям в нейрохирургический стационар.

В неврологическом стационаре проводится поиск возможных причин «псевдорезистентности», проводится дифференциальный диагноз с псевдоэпилептическими приступами, пароксизмальными нарушениями сознания другой этиологии, с привлечением врачей других специальностей, уточняются типы эпилептических приступов, форма эпилепсии, осуществляется коррекция терапии, решается вопрос о возможности проведения «кетогенной диеты», необходимости и возможности прехирургической подготовки и хирургического лечения пациентов с фармакорезистентным течением заболевания.

В стационаре должна быть возможность проведения нейрофизиологических методов обследования (ЭЭГ, видео-ЭЭГ-мониторинга), специализированного нейропсихологического

тестирования, методов структурной нейровизуализации (МРТ-головного мозга, КТ головы), консультаций врачей специалистов (врача-психиатра, врача-кардиолога, врача-нейрохирурга и др). Только в условиях стационара возможно проведения видео-ЭЭГ-мониторинга со снижением доз либо отменой ПЭП с целью регистрации приступа (пароксизмального события) в случае проведения прехирургической подготовки пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии. При снижении доз ПЭП должна быть возможность оказания медицинской помощи в случае развития эпилептического статуса.

В нейрохирургический стационар направляются пациенты с фармакорезистентными формами эпилепсии для проведения прехирургической подготовки, в том числе с применением инвазивных электродных систем, и решения вопроса о нейрохирургическом лечении (резективных оперативных вмешательств, установке стимулятора блуждающего нерва и др.), проведении высокотехнологичной медицинской помощи.

Пациент с впервые выявленным эпилептическим приступом и пароксизмальным нарушением сознания подлежит обследованию и лечению в условиях стационара. С учётом конкретных клинико-анамнестических и данных рутинных лабораторно-инструментальных исследований врачу приемного отделения следует определить дальнейшую маршрутизацию пациента. При выявлении признаков эпилептического приступа, другой органической патологии центральной нервной системы показано продолжение обследования и лечения в условиях отделения неврологии. При выявлении признаков эпилептического статуса следует продолжить лечение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

Предположение психогенной природы пароксизмального события требует осмотра психиатра.

При веских доводах в пользу синкопального состояния пациент осматривается врачом-терапевтом (кардиологом) и направляется на лечение в терапевтическое (кардиологическое) отделение.

При наличии у пациента угрожающих нарушений сердечного ритма, гемодинамической нестабильности следует продолжить лечение в условиях отделения интенсивной терапии. По показаниям, осуществляется консультация врача-сердечно-сосудистого хирурга. При наличии обтурирующих интракардиальных образований, острой сердечно-сосудистой патологии пациента следует направить в отделение кардиохирургии или рентген-эндоваскулярных методов лечения.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Дополнительная информация отсутствует.

Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Выполнено/ Не выполнено
	Этап постановки диагноза	ДА/НЕТ
1.	Определен (ы) для пациентов - взрослых и детей тип (ы) эпилептического приступа, форма эпилепсии и/или эпилептического синдрома, этиология эпилепсии и коморбидные состояния на основании классификации эпилептических приступов и эпилепсий МПЭЛ 2017 г.	ДА/НЕТ
2.	Проведено неврологическое обследование для пациентов - взрослых и детей с впервые развившимся эпилептическим приступом	ДА/НЕТ
3.	Проведена структурная МРТ головного мозга (не менее 1,5 тесла) пациентам – взрослым и детям, впервые в жизни перенесшим эпилептический приступ для выявления возможной причины заболевания <i>* примечание: Исключение составляют пациенты с детской абсансной эпилепсией и возрастзависимой эпилепсией с центротемпоральными разрядами, если врач уверен в диагнозе.</i>	ДА/НЕТ
4.	Проведена по показаниям регистрация электрокардиограммы пациентам – взрослым и детям при подозрении на кардиогенную природу пароксизмальных расстройств.	ДА/НЕТ
5.	Проведены лабораторные анализы пациентам – взрослым и детям с подозрением на эпилепсию по показаниям для проведения дифференциального диагноза и выявления декомпенсации соматических заболеваний: общий (клинический) анализ крови; анализ крови биохимический общетерапевтический (глюкоза, натрий, калий, кальций, магний, хлориды, аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза и др.)	ДА/НЕТ
6.	Проведена рутинная ЭЭГ с функциональными пробами пациентам - взрослым и детям с подозрением на эпилепсию	ДА/НЕТ
7.	Проведена пациентам – взрослым и детям консультация врача-психиатра при подозрении на психогенную природу пароксизмальных состояний или на наличие у них коморбидных психических расстройств, поведенческих, эмоциональных, когнитивных нарушений*	ДА/НЕТ
8.	Проведена консультация врача-кардиолога пациентам – взрослым и детям при подозрении на кардиогенную природу пароксизмальных расстройств*	ДА/НЕТ
	Этап лечения	-
9. -	Назначена противоэпилептическая терапия пациентам – взрослым и детям в режиме монотерапии в соответствии с формой эпилепсии и типом приступов, с учетом коморбидных заболеваний и принимаемых сопутствующих препаратов, при установлении диагноза «Эпилепсия»	ДА/НЕТ
10.	Проведена коррекция противоэпилептической терапии пациентам – взрослым и детям: переход на режим альтернативной монотерапии или рациональной политерапии при сохранении приступов или появлении побочных эффектов у пациентов, принимающих первичную монотерапию ПЭП	ДА/НЕТ
11.	Проведена МРТ головного мозга на аппарате 3 Т по эпилептологическому протоколу у пациентов – взрослых и детей с фармакорезистентной эпилепсией с целью уточнения этиологии заболевания и определения дальнейшей тактики лечения эпилепсий .	ДА/НЕТ
12.	Проведена консультация врача-нейрохирурга пациентам с установленной фармакорезистентностью с целью решения вопроса о возможности нейрохирургического лечения эпилепсий .	ДА/НЕТ

*Примечание: при невозможности осуществления рекомендации в данном учреждении пациент должен быть направлен в учреждение, где данная рекомендация может быть осуществлена.

При адекватном лечении возможно урежение или купирование эпилептических приступов и сохранение длительной ремиссии заболевания. Рекомендовано использовать термин «разрешение» эпилепсии при наличии следующих критериев:

1. Достижение определенного возраста у пациентов с зависящим от возраста эпилептическим синдромом;

2. Отсутствие эпилептических приступов в течение 10 лет у пациентов, не использовавших противоэпилептические препараты (ПЭП) не менее 5 лет.

В 1/3 случаях возможно формирование фармакорезистентности, прогрессирующее течение заболевания с учащением приступов и развитием когнитивных нарушений.

Эпилепсия представляет угрозу для жизни пациентов при наличии неконтролируемых приступов, отсутствии адекватной терапии и должного наблюдения за пациентом.

Список литературы

1. Fisher R.S. et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology // *Epilepsia*. *Epilepsia*, 2017. Vol. 58, № 4. P. 522–530.
2. Карлов В.А., Айвазян С.О. Эпилепсия в терминах, визуальных и ЭЭГ паттернах. Москва: АНО Учебный центр «Невромед-клиника», 2020. 72 р.
3. Fisher R.S. et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy // *Epilepsia*. Blackwell Publishing Inc., 2014. Vol. 55, № 4. P. 475–482.
4. Trinka E. et al. A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus // *Epilepsia*. Blackwell Publishing Inc., 2015. Vol. 56, № 10. P. 1515–1523.
5. Scheffer I.E. et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology // *Epilepsia*. Wiley Online Library, 2017. Vol. 58, № 4. P. 512–521.
6. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. 2-е издание. ed. Москва: ООО "Издательский дом "БИНОМ," 2019. 896 р.
7. Walker M.C. Hippocampal sclerosis: Causes and prevention // *Semin. Neurol.* Thieme Medical Publishers, Inc., 2015. Vol. 35, № 3. P. 193–200.
8. Malmgren K., Thom M. Hippocampal sclerosis-Origins and imaging // *Epilepsia*. John Wiley & Sons, Ltd, 2012. Vol. 53, № SUPPL. 4. P. 19–33.
9. Blümcke I. et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: A Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods // *Epilepsia*. John Wiley & Sons, Ltd, 2013. Vol. 54, № 7. P. 1315–1329.
10. Blümcke I. et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: A consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission // *Epilepsia*. John Wiley & Sons, Ltd, 2011. Vol. 52, № 1. P. 158–174.
11. Najm I.M., Sarnat H.B., Blümcke I. Review: The international consensus classification of Focal Cortical Dysplasia – a critical update 2018 // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* Blackwell Publishing Ltd, 2018. Vol. 44, № 1. P. 18–31.
12. Slegers R.J., Blumcke I. Low-grade developmental and epilepsy associated brain tumors: A critical update 2020 // *Acta Neuropathol. Commun.* BioMed Central Ltd., 2020. Vol. 8, № 1.

13. Blümcke I. Epilepsy-associated brain tumors // Handbook of Clinical Neurology. Elsevier B.V., 2012. Vol. 108. P. 559–568.
14. Christensen J. The epidemiology of posttraumatic epilepsy // Semin. Neurol. Thieme Medical Publishers, Inc., 2015. Vol. 35, № 3. P. 218–222.
15. Lucke-Wold B.P. et al. Traumatic brain injury and epilepsy: Underlying mechanisms leading to seizure // Seizure. W.B. Saunders Ltd, 2015. Vol. 33. P. 13–23.
16. Zelano J. et al. How to diagnose and treat post-stroke seizures and epilepsy // Epileptic Disord. John Libbey, 2020. Vol. 22, № 3. P. 252–263.
17. Holtkamp M. et al. European Stroke Organisation guidelines for the management of post-stroke seizures and epilepsy // Eur. Stroke J. SAGE Publications Ltd, 2017. Vol. 2, № 2. P. 103–115.
18. Feyissa A.M., Hasan T.F., Meschia J.F. Stroke-related epilepsy // Eur. J. Neurol. Blackwell Publishing Ltd, 2019. Vol. 26, № 1. P. 18-e3.
19. Husari K.S., Dubey D. Autoimmune Epilepsy // Neurotherapeutics. Springer New York LLC, 2019. Vol. 16, № 3. P. 685–702.
20. Geis C. et al. Autoimmune seizures and epilepsy // J. Clin. Invest. American Society for Clinical Investigation, 2019. Vol. 129, № 3. P. 926–940.
21. Lemke J.R. et al. Targeted next generation sequencing as a diagnostic tool in epileptic disorders // Epilepsia. Epilepsia, 2012. Vol. 53, № 8. P. 1387–1398.
22. Рыжкова О.П. и др.. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2) // Медицинская генетика. Cifra Ltd - Russian Agency for Digital Standardization (RADS), 2019. Vol. 18, № 2. P. 3–23.
23. Pal D.K., Pong A.W., Chung W.K. Genetic evaluation and counseling for epilepsy // Nat. Rev. Neurol. Nat Rev Neurol, 2010. Vol. 6, № 8. P. 445–453.
24. Danzer S.C. Contributions of Adult-Generated Granule Cells to Hippocampal Pathology in Temporal Lobe Epilepsy: A Neuronal Bestiary // Brain Plast. / ed. Luikart B.W. 2018. Vol. 3, № 2. P. 169–181.
25. Forcelli P.A., Kalikhman D., Gale K. Delayed Effect of Craniotomy on Experimental Seizures in Rats // PLoS One. 2013. T. 8. № 12. C. e81401
26. Gulyaeva N. V. Staging of neuroplasticity alterations during epileptogenesis (temporal lobe epilepsy as an example) // Zhurnal Nevrol. i psikiatriiim. S.S. Korsakova. 2017. T. 117. № 9. C. 10.
27. Klein P. и др. Commonalities in epileptogenic processes from different acute brain insults: Do they translate? // Epilepsia. 2018. T. 59. № 1. C. 37–66.

28. Koyama R., Ikegaya Y. To BDNF or Not to BDNF: That Is the Epileptic Hippocampus // *Neurosci.* 2005. T. 11. № 4. C. 282–287.
29. Liu Y.R. et al. Progressive Metabolic and Structural Cerebral Perturbations After Traumatic Brain Injury: An In Vivo Imaging Study in the Rat // *J. Nucl. Med.* 2010. Vol. 51, № 11. P. 1788–1795.
30. McNamara J.O., Scharfman H.E. Temporal lobe epilepsy and the BDNF receptor, TrkB // *Epilepsia.* 2010. T. 51. № SUPPL. 5. C. 46–46.
31. O'Connor W.T., Smyth A., Gilchrist M.D. Animal models of traumatic brain injury: A critical evaluation // *Pharmacol. Ther.* 2011. T. 130. № 2. C. 106–113.
32. Parent J.M., Kron M.M. Neurogenesis and epilepsy // *Epilepsia.* 2010. Vol. 51. P. 45–45.
33. Pitkänen A. et al. What Can We Model? // *Models of Seizures and Epilepsy: Elsevier*, 2017a. C. 1–3.
34. Pitkänen A. et al. Epilepsy After Traumatic Brain Injury // *Models of Seizures and Epilepsy: Elsevier*, 2017b. C. 661–681.
35. Raghupathi R. Cell Death Mechanisms Following Traumatic Brain Injury // *Brain Pathol.* 2004. T. 14. № 2. C. 215–222.
36. Kharatishvili I. и др. A model of posttraumatic epilepsy induced by lateral fluid-percussion brain injury in rats // *Neuroscience.* 2006. T. 140. № 2. C. 685–697.
37. Shorvon S.D. The etiologic classification of epilepsy // *Epilepsia.* 2011. Vol. 52, № 6. P. 1052–1057.
38. Thompson H.J. и др. Lateral Fluid Percussion Brain Injury: A 15-Year Review and Evaluation // *J. Neurotrauma.* 2005. T. 22. № 1. C. 42–75.
39. Tran L.D. и др. Response of the Contralateral Hippocampus to Lateral Fluid Percussion Brain Injury // *J. Neurotrauma.* 2006. T. 23. № 9. C. 1330–1342.
40. Vezzani A., Balosso S., Ravizza T. Inflammation and epilepsy // *Handbook of Clinical Neurology.* 2012. Vol. 107, № 1. P. 163–175.
41. WHO | Epilepsy: a public health imperative // WHO. World Health Organization, 2019.
42. Beghi E. et al. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // *Lancet Neurol.* Lancet Publishing Group, 2019. Vol. 18, № 4. P. 357–375.
43. Commission on Epidemiology and Prognosis I.L.A.E. Guidelines for Epidemiologic Studies on Epilepsy // *Epilepsia.* 1993. Vol. 34, № 4. P. 592–596.

44. Fiest K.M. et al. Prevalence and incidence of epilepsy // *Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins, 2017. Vol. 88, № 3. P. 296–303.
45. Guekht A. et al. The epidemiology of epilepsy in the Russian Federation // *Epilepsy Res*. *Epilepsy Res*, 2010. Vol. 92, № 2–3. P. 209–218.
46. Collaborators GBDE. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *LancetNeurolog* 2019;18(4):357–75.
47. Thurman D.J. et al. The burden of premature mortality of epilepsy in high-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy // *Epilepsia*. Blackwell Publishing Inc., 2017. Vol. 58, № 1. P. 17–26.
48. Levira F. et al. Premature mortality of epilepsy in low- and middle-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy // *Epilepsia*. Blackwell Publishing Inc., 2017. Vol. 58, № 1. P. 6–16.
49. Гусев Е.И. et al. Эпидемиология и медико-социальные аспекты болезней мозга в РФ. // *Болезни мозга – медицинские и социальные аспекты – материалы международной конференции*. / ed. Под редакцией Е.И. Гусева А.Б. Гехт. Москва: Буки-Веди, 2016. P. 27–46.
50. Зинчук М.С. et al. Суицидальность при эпилепсии: эпидемиологические аспекты и факторы риска // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018. Vol. 118, № 2. P. 45–52.
51. Guekht A. Epilepsy, Comorbidities and Treatments // *Curr. Pharm. Des*. Bentham Science Publishers Ltd., 2017. Vol. 23, № 37. P. 5702–5726.
52. Holst A.G. et al. Epilepsy and risk of death and sudden unexpected death in the young: A nationwide study // *Epilepsia*. *Epilepsia*, 2013. Vol. 54, № 9. P. 1613–1620.
53. Leitingner M., Eugen Trinka E., Zimmermann G., Claudia A. Granbichler C.A., Kobulashvili T., Siebert U. Epidemiology of status epilepticus in adults: Apples, pears, and oranges — A critical review. *M. Epilepsy&Behavior* 103 (2020) 106720 doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106720 1525-5050
54. Shorvon S., Sen A. What is status epilepticus and what do we know about its epidemiology? // *Seizure*. *Seizure*, 2020. Vol. 75. P. 131–136.
55. Jette N. et al. ICD coding for epilepsy: Past, present, and future - A report by the International League Against Epilepsy Task Force on ICD codes in epilepsy // *Epilepsia*. Blackwell Publishing Inc., 2015. Vol. 56, № 3. P. 348–355.
56. Engel J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE task force on classification and terminology // *Epilepsia*. *Epilepsia*, 2001. Vol. 42, № 6. P. 796–803.

57. Fernandez-Baca Vaca G. et al. Epileptic seizure semiology in different age groups // *Epileptic Disord. Epileptic Disorders*, 2018. Vol. 20, № 3. P. 179–188.
58. Мухин К.Ю., Гатауллина С.Х., Петрухин А.С. Палеокортикальная височная эпилепсия, обусловленная мезиальным височным склерозом: клиника, диагностика и лечение (обзор литературы) // *Русский журнал детской неврологии. Общество с ограниченной ответственностью «Издательский дом «АБВ-пресс»*, 2008. № 3. P. 41–60.
59. Takahashi A. et al. Frequent association of cortical dysplasia in dysembryoplastic neuroepithelial tumor treated by epilepsy surgery // *Surg. Neurol. Surg Neurol*, 2005. Vol. 64, № 5. P. 419–427.
60. Wagner J., Weber B., Elger C.E. Early and chronic gray matter volume changes in limbic encephalitis revealed by voxel-based morphometry // *Epilepsia. Blackwell Publishing Inc.*, 2015. Vol. 56, № 5. P. 754–761.
61. Kotagal P. *Treatment of Epilepsy: Principles and Practice* / ed. Wyllie E. Baltimore: Willams & Wilkins, 1997. 385–400 p.
62. King D. et al. Bilateral Hippocampal Atrophy in Medial Temporal Lobe Epilepsy // *Epilepsia. Epilepsia*, 1995. Vol. 36, № 9. P. 905–910.
63. Mohamed A. et al. Temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis in pediatric candidates for epilepsy surgery // *Neurology. Neurology*, 2001. Vol. 56, № 12. P. 1643–1649.
64. Chauvel P. Can we classify frontal lobe seizures? // *Frontal lobe seizures and epilepsies in children. JOHN LIBBEY EUROTTEXT*, 2003. P. 59–64.
65. Мухин К.Ю. et al. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Руководство для врачей. Четвертое издание. ООО «Издательский дом «БИНОМ»», 2018. 607p.
66. Roger J., Bureau M. Distinctive characteristics of frontral lobe epilepsy versus idiopathic generalized epilepsy // *Adv. Neurol.* 1992. Vol. 57. P. 399–410.
67. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Глухова Л.Ю. Эпилепсия. Атлас электро-клинической диагностики. Альварес Паблишинг, 2004. 364–388 p.
68. Salanova V., Andermann F. *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice. Second edition.* / ed. Wilye E. Willams & Wilkins, 1997. 423–431 p.
69. Holthausen H. et al. Structural (symptomatic) focal epilepsies of childhood. // *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. -5th edition with video. 5th ed.* / ed. Bureau M., Delgado-Escueta A., Tassinari C. Paris, John Libbey Eurotext, 2012. P. 455–505.
70. Kahane P. et al. Perisylvian cortex involvement in seizures affecting the temporal lobe // *Limbic seizures in children. John Libbey & Company Ltd*, 2001. Vol. 8. P. 115–127.

71. Котов А.С. et al. Затылочная эпилепсия у взрослых // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. Общество с ограниченной ответственностью Издательство Медиа Сфера, 2009. Vol. 109, № 7. P. 4–8.
72. Usui N. et al. Posterior cortex epilepsy secondary to ulegyria: Is it a surgically remediable syndrome? // *Epilepsia*. Epilepsia, 2008. Vol. 49, № 12. P. 1998–2007.
73. Mukhin K.Y. Epileptic encephalopathies and related syndromes in children. John Libbey Eurotext, 2014. P. 429–448.
74. Walker M.C., Shorvon S.D. Status epilepticus and serial seizures // *The treatment of epilepsy* / ed. Shorvon S.D. et al. Oxford: Blackwell Science, 1995. P. 269–285.
75. Granata T. et al. Rasmussen's encephalitis: Early characteristics allow diagnosis // *Neurology*. Neurology, 2003. Vol. 60, № 3. P. 422–425.
76. Hart Y., Andermann F. Rasmussen's syndrome // *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence* / ed. Roger J. et al. John Libbey, 2005. P. 537–555.
77. Котов А.С. et al. Энцефалит Расмуссена. Описание двух клинических случаев // *Русский журнал детской неврологии*. Общество с ограниченной ответственностью «Издательский дом «АБВ-пресс», 2009. № 2. P. 42–51.
78. Bancaud J. Kojewnikows syndrome (epilepsia partialis continua) // *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. -2th edition with video. / ed. Bureau M. et al. London: John Libbey, 1992. P. 374–379.
79. Калинина Л.В. et al. Хронический прогрессирующий очаговый энцефалит Расмуссена // *Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова*. 1996. Vol. 2. P. 21–25.
80. Bien C.G., Elger C.E. Recent insights into Rasmussen encephalitis // *Nervenarzt*. Nervenarzt, 2005. Vol. 76, № 12. P. 1470–1487.
81. Hauser W.A. The Prevalence and Incidence of Convulsive Disorders in Children // *Epilepsia*. Epilepsia, 1994. Vol. 35. P. S1–S6.
82. Peiffer A. et al. A locus for febrile seizures (FEB3) maps to chromosome 2q23-24 // *Ann. Neurol. Off. J. Am. Neurol. Assoc. Child Neurol. Soc.* Wiley Online Library, 1999. Vol. 46, № 4. P. 671–678.
83. Scheffer I.E., Berkovic S.F. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes // *Brain*. Oxford University Press, 1997. Vol. 120, № 3. P. 479–490.
84. Мухин К.Ю. et al. Фебрильные приступы (лекция) // *Русский журнал детской неврологии*. 2010. Vol. 5, № 2. P. 17–30.

85. Arzimanoglou A., Guerrini R., Aicardi J. Aicardi's Epilepsy in children. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott, 2004. 176–187 p.
86. Chauvel P., Dravet C. The HHE syndrome // *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 4th edition. 4th ed. / ed. Roger J., Bureau M., Dravet C. John Libbey Eurotext, 2005. P. 277—293.
87. Elia M. et al. Myoclonic absence-like seizures and chromosome abnormality syndromes // *Epilepsia*. Epilepsia, 1998. Vol. 39, № 6. P. 660–663.
88. Tassinari C., Bureau M., Thomas P. Epilepsy with myoclonic absences // *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. London: John Libbey, 1992. P. 151–160.
89. Милованова О.А. et al. Эпилепсия с миоклоническими абсансами // *Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова*. Общество с ограниченной ответственностью Издательство Медиа Сфера, 1996. Vol. 96, № 2. P. 79–82.
90. Kelley S.A., Kossoff E.H. Doose syndrome (myoclonic-astatic epilepsy): 40 years of progress // *Dev. Med. Child Neurol*. Dev Med Child Neurol, 2010. Vol. 52, № 11. P. 988–993.
91. Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Пылаева О.А. Эпилепсия с миоклонически-астатическими приступами (синдром Дозе) // *Русский журнал детской неврологии*. Общество с ограниченной ответственностью «Издательский дом «АБВ-пресс», 2013. № 1. P. 25–38.
92. Мухин К.Ю. Эпилепсия с миоклонически-астатическими приступами (синдром Доозе) // *Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия*. Арт-Бизнес- Центр, 2000. P. 150–157.
93. Doose H. Myoclonic astatic epilepsy of early childhood // *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. London: John Libbey, 1992. P. 103–114.
94. Мухин К.Ю. Детская абсанс эпилепсия // *Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия* / ed. Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Арт-Бизнес-Центр, 2000. P. 63–72.
95. Loiseau T. Childhood absence epilepsy // *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. London: John Libbey, 1992. P. 135–150.
96. Obeid T., Awada A. Long-term prognosis of typical childhood absence epilepsy // *Neurology*. Neurology, 1997. Vol. 49, № 4. P. 1187.
97. Khan S., Al Baradie R. Epileptic encephalopathies: an overview // *Epilepsy Research and Treatment*. Epilepsy Research and Treatment, 2012. Vol. 2012.
98. Scheffer I.E., Liao J. Deciphering the concepts behind “Epileptic encephalopathy” and “Developmental and epileptic encephalopathy” // *Eur. J. Paediatr. Neurol*. W.B. Saunders Ltd, 2020. Vol. 24. P. 11–14.

99. Diagnostic Manual of International League Against Epilepsy [Electronic resource]. URL: <https://www.epilepsydiagnosis.org/syndrome/epilepsy-syndrome-groupoverview.html>.
100. Pressler R.M. et al. The ILAE classification of seizures and the epilepsies: Modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures // *Epilepsia*. Epilepsia, 2021. Vol. 62, № 3. P. 615–628.
101. OMIM – Online. Mendelian Inheritance in Man [Electronic resource]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>.
102. Morrison-Levy N. et al. Early-Onset Developmental and Epileptic Encephalopathies of Infancy: An Overview of the Genetic Basis and Clinical Features // *Pediatr. Neurol.* Elsevier Inc., 2021. Vol. 116. P. 85–94.
103. Мухин К.Ю. Юношеская абсансная эпилепсия // Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия / ed. Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Арт-Бизнес-Центр, 2000. P. 75–80.
104. Obeid T. Clinical and genetic aspects of juvenile absence epilepsy // *J. Neurol.* Springer-Verlag, 1994. Vol. 241, № 8. P. 487–491.
105. Genton P., Gélisse P., Thomas P. Juvenile myoclonic epilepsy today: current definition and limits // *Juvenile myoclonic epilepsy. The Janz syndrome*. Wright Biomedical Publishing Ltd, 2000. P. 11–32.
106. Gilsoul M. et al. Subtle Brain Developmental Abnormalities in the Pathogenesis of Juvenile Myoclonic Epilepsy // *Front. Cell. Neurosci.* Frontiers Media S.A., 2019. Vol. 13. P. 1–10.
107. Panayiotopoulos C.P., Tahan R., Obeid T. Juvenile Myoclonic Epilepsy: Factors of Error Involved in the Diagnosis and Treatment // *Epilepsia*. Epilepsia, 1991. Vol. 32, № 5. P. 672–676.
108. Delgado-Escueta A. V., Enrile-Bacsal F. Juvenile myoclonic epilepsy of Janz // *Neurology*. Neurology, 1984. Vol. 34, № 3. P. 285–294.
109. Trenité D.G.A.K.-N. et al. Consensus on diagnosis and management of JME: from founder's observations to current trends // *Epilepsy Behav.* Elsevier, 2013. Vol. 28. P. S87–S90.
110. Wolf P. et al. Juvenile myoclonic epilepsy: A system disorder of the brain // *Epilepsy Res.* Elsevier, 2015. Vol. 114. P. 2–12.
111. Janz D. The idiopathic generalized epilepsies of adolescence with childhood and juvenile age of onset // *Epilepsia*. Epilepsia, 1997. Vol. 38, № 1. P. 4–11.
112. Pellock J.M. The Differential Diagnosis of Epilepsy: Nonepileptic paroxysmal Disorders // *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice* / ed. Elaine W. Baltimore: Williams and Wilkins, 1996. P. 681 – 690.

113. Iivanainen M. Diagnosing epilepsy in patients with mental retardation // *Epilepsy and mental retardation*. / ed. Silapaa M. Biddles Ltd, 1999. P. 47–60.
114. Duncan J.S. Diagnosis – Is it epilepsy? // *Clinical epilepsy* / ed. Duncan J.S., Shorvon S.D., Fish D.R. Churchill Livingstone, 1995. P. 1–23.
115. Lowenstein D.H., Aminoff M.J., Simon R.P. Barbiturate anesthesia in the treatment of status epilepticus: Clinical experience with 14 patients // *Neurology*. Neurology, 1988. Vol. 38, № 3. P. 395–400.
116. Холин А.А. et al. Эпилептический статус в младенческом и раннем детском возрасте // Автореферат дисс. доктора мед. наук. М. 2010.
117. Leitinger M. et al. Salzburg Consensus Criteria for Non-Convulsive Status Epilepticus - approach to clinical application // *Epilepsy Behav*. Epilepsy Behav, 2015. Vol. 49. P. 158–163.
118. Herman S.T. et al. Consensus statement on continuous EEG in critically ill adults and children, part I: Indications // *J. Clin. Neurophysiol*. J Clin Neurophysiol, 2015. Vol. 32, № 2. P. 87–95.
119. Rubinos C., Reynolds A.S., Claassen J. The Ictal–Interictal Continuum: To Treat or Not to Treat (and How)? // *Neurocrit. Care*. Neurocrit Care, 2018. Vol. 29, № 1. P. 3–8.
120. Fiest K.M. et al. Depression in epilepsy: A systematic review and meta-analysis // *Neurology*. Neurology, 2013. Vol. 80, № 6. P. 590–599.
121. Siarava E. et al. Depression and quality of life in patients with epilepsy in Northwest Greece // *Seizure*. W.B. Saunders Ltd, 2019. Vol. 66. P. 93–98.
122. Josephson C.B. et al. Association of depression and treated depression with epilepsy and seizure outcomes a multicohort analysis // *JAMA Neurol*. American Medical Association, 2017. Vol. 74, № 5. P. 533–539.
123. Fazel S. et al. Premature mortality in epilepsy and the role of psychiatric comorbidity: A total population study // *Lancet*. Elsevier B.V., 2013. Vol. 382, № 9905. P. 1646–1654.
124. Mula M. et al. Psychiatric Comorbidities in People With Epilepsy // *Neurol. Clin. Pract*. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health), 2021. Vol. 11, № 2. P. 112–120.
125. Зинчук М.С. et al. Исследование суицидальности при эпилепсии: проблемы методологии // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. Издательство 'МедиаСфера', 2019. Vol. 119, № 11. P. 23–28.
126. Zinchuk M. et al. Validation of the Russian version of neurological disorders depression inventory for epilepsy (NDDI-E) // *Epilepsy Behav*. Academic Press Inc., 2020. Vol. 113, № 107549.

127. Kim D.H. et al. Optimal cutoff score of the Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E) for detecting major depressive disorder: A meta-analysis // *Epilepsy and Behavior*. Academic Press Inc., 2019. Vol. 92. P. 61–70.
128. Mula M. et al. Validation of rapid suicidality screening in epilepsy using the NDDIE // *Epilepsia*. Blackwell Publishing Inc., 2016. Vol. 57, № 6. P. 949–955.
129. Seo J.G. et al. Validation of the generalized anxiety disorder-7 in people with epilepsy: A MEPSY study // *Epilepsy Behav*. Academic Press Inc., 2014. Vol. 35. P. 59–63.
130. Micoulaud-Franchi J.A. et al. Rapid detection of generalized anxiety disorder and major depression in epilepsy: Validation of the GAD-7 as a complementary tool to the NDDI-E in a French sample // *Epilepsy Behav*. Academic Press Inc., 2016. Vol. 57, № Pt A. P. 211–216.
131. Gandy M. et al. Anxiety in epilepsy: A neglected disorder // *J. Psychosom. Res*. Elsevier Inc., 2015. Vol. 78, № 2. P. 149–155.
132. Wiglusz M.S., Landowski J., Cubala W.J. Validation of the Polish version of the Hospital Anxiety and Depression Scale for anxiety disorders in patients with epilepsy // *Epilepsy Behav*. Academic Press Inc., 2018. Vol. 84. P. 162–165.
133. Ross S. et al. Management of patients with newly diagnosed epilepsy: A systematic literature review // *Am. Fam. Physician*. Am Fam Physician, 2004. Vol. 70, № 5. P. 824,827-828.
134. King M.A. et al. Epileptology of the first-seizure presentation: A clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients // *Lancet*. Elsevier B.V., 1998. Vol. 352, № 9133. P. 1007–1011.
135. Berg A.T. et al. Newly diagnosed epilepsy in children: Presentation at diagnosis // *Epilepsia*. Lippincott Williams and Wilkins, 1999. Vol. 40, № 4. P. 445–452.
136. Berg A. et al. Status epilepticus in children with newly diagnosed epilepsy // *Ann. Neurol*. 1999. Vol. 45. P. 618–623.
137. Sheldon R. et al. Historical criteria that distinguish syncope from seizures // *J. Am. Coll. Cardiol*. J Am Coll Cardiol, 2002. Vol. 40, № 1. P. 142–148.
138. Xu Y. et al. Frequency of a false positive diagnosis of epilepsy: A systematic review of observational studies // *Seizure*. W.B. Saunders Ltd, 2016. Vol. 41. P. 167–174.
139. Котов С. В. Эпилепсия у взрослых / С. В. Котов, И. Г. Рудакова, А. С. Котов. – Москва : "Пульс", 2008. – 332 с. – ISBN 9785934860579.
140. Scheepers B., Clough P., Pickles C. The misdiagnosis of epilepsy: Findings of a population study // *Seizure*. W.B. Saunders Ltd, 1998. Vol. 7, № 5. P. 403–406.

141. Smith D., Defalla B.A., Chadwick D.W. The misdiagnosis of epilepsy and the management of refractory epilepsy in a specialist clinic // QJM - Mon. J. Assoc. Physicians. Oxford University Press, 1999. Vol. 92, № 1. P. 15–23.
142. Hindley D., Ali A., Robson C. Diagnoses made in a secondary care “fits, faints, and funny turns” clinic // Arch. Dis. Child. Arch Dis Child, 2006. Vol. 91, № 3. P. 214–218.
143. Uldall P. et al. The misdiagnosis of epilepsy in children admitted to a tertiary epilepsy centre with paroxysmal events // Arch. Dis. Child. Arch Dis Child, 2006. Vol. 91, № 3. P. 219–221.
144. Wardrope A., Newberry E., Reuber M. Diagnostic criteria to aid the differential diagnosis of patients presenting with transient loss of consciousness: A systematic review // Seizure. W.B. Saunders Ltd, 2018. Vol. 61. P. 139–148.
145. Chen M. et al. Value of witness observations in the differential diagnosis of transient loss of consciousness // Neurology. Lippincott Williams and Wilkins, 2019. Vol. 92, № 9. P. E895–E904.
146. Dooze H., Neubauer B.A. Preponderance of female sex in the transmission of seizure liability in idiopathic generalized epilepsy // Epilepsy Res. Epilepsy Res, 2001. Vol. 43, № 2. P. 103–114.
147. 1Avbersek A., Sisodiya S. Does the primary literature provide support for clinical signs used to distinguish psychogenic nonepileptic seizures from epileptic seizures? // Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2010. Vol. 81, № 7. P. 719–725.
148. Dworetzky B.A. et al. Clinical characteristics of psychogenic nonepileptic seizure status in the long-term monitoring unit // Epilepsy Behav. Epilepsy Behav, 2006. Vol. 9, № 2. P. 335–338.
149. Azar N.J. et al. Postictal breathing pattern distinguishes epileptic from nonepileptic convulsive seizures // Epilepsia. Epilepsia, 2008. Vol. 49, № 1. P. 132–137.
150. Geyer J.D., Payne T.A., Drury I. The value of pelvic thrusting in the diagnosis of seizures and pseudoseizures // Neurology. Lippincott Williams and Wilkins, 2000. Vol. 54, № 1. P. 227–229.
151. Vinton A. et al. “Convulsive” nonepileptic seizures have a characteristic pattern of rhythmic artifact distinguishing them from convulsive epileptic seizures // Epilepsia. Epilepsia, 2004. Vol. 45, № 11. P. 1344–1350.
152. Chen D.K. et al. Sensitivity and specificity of video alone versus electroencephalography alone for the diagnosis of partial seizures // Epilepsy Behav. Epilepsy Behav, 2008. Vol. 13, № 1. P. 115–118.
153. Bell W.L. et al. Ictal cognitive assessment of partial seizures and pseudoseizures // Arch. Neurol. American Medical Association, 1998. Vol. 55, № 11. P. 1456–1459.
154. Slater J.D. et al. Induction of Pseudoseizures with Intravenous Saline Placebo // Epilepsia. Epilepsia, 1995. Vol. 36, № 6. P. 580–585.

155. Bianchi A. et al. Family study of epilepsy in first degree relatives: Data from the Italian Episcreen study // *Seizure*. W.B. Saunders Ltd, 2003. Vol. 12, № 4. P. 203–210.
156. Szaflarski J.P. et al. Seizure control in patients with epilepsy: The physician vs. medication factors // *BMC Health Serv. Res.* BMC Health Serv Res, 2008. Vol. 8.
157. Lowerison M.W. et al. Association of Levels of Specialized Care with Risk of Premature Mortality in Patients with Epilepsy // *JAMA Neurol.* American Medical Association, 2019. Vol. 76, № 11. P. 1352–1358.
158. Fisch L. et al. Early specialized care after a first unprovoked epileptic seizure // *J. Neurol.* Dr. Dietrich Steinkopff Verlag GmbH and Co. KG, 2016. Vol. 263, № 12. P. 2386–2394.
159. Ricci L. et al. Clinical utility of home videos for diagnosing epileptic seizures: a systematic review and practical recommendations for optimal and safe recording // *Neurological Sciences.* Springer-Verlag Italia s.r.l., 2021. Vol. 42, № 4. P. 1301–1309.
160. Tatum W.O. et al. Assessment of the Predictive Value of Outpatient Smartphone Videos for Diagnosis of Epileptic Seizures // *JAMA Neurology.* American Medical Association, 2020. Vol. 77, № 5. P. 593–600.
161. Beniczky S.A. et al. Seizure semiology inferred from clinical descriptions and from video recordings. How accurate are they? // *Epilepsy Behav.* Epilepsy Behav, 2012. Vol. 24, № 2. P. 213–215.
162. Ramanujam B., Dash D., Tripathi M. Can home videos made on smartphones complement video-EEG in diagnosing psychogenic nonepileptic seizures? // *Seizure*. W.B. Saunders Ltd, 2018. Vol. 62. P. 95–98.
163. Baykan B. et al. Does semiology tell us the origin of seizures consisting mainly of an alteration in consciousness? // *Epilepsia.* Epilepsia, 2011. Vol. 52, № 8. P. 1459–1466.
164. Beghi E. Management of a first seizure. General conclusions and recommendations // *Epilepsia.* Epilepsia, 2008. Vol. 49, № SUPPL. 1. P. 58–61.
165. Nowacki T.A., Jirsch J.D. Evaluation of the first seizure patient: Key points in the history and physical examination // *Seizure*. W.B. Saunders Ltd, 2017. Vol. 49. P. 54–63.
166. Camfield P.R. et al. Epilepsy after a first unprovoked seizure in childhood // *Neurology.* Neurology, 1985. Vol. 35, № 11. P. 1657–1660.
167. Wilson S.J. et al. Indications and expectations for neuropsychological assessment in routine epilepsy care: Report of the ILAE Neuropsychology Task Force, Diagnostic Methods Commission, 2013-2017 // *Epilepsia.* Blackwell Publishing Inc., 2015. Vol. 56, № 5. P. 674–681.
168. Velissaris S.L. et al. Psychological trajectories in the year after a newly diagnosed seizure // *Epilepsia.* Epilepsia, 2012. Vol. 53, № 10. P. 1774–1781.

169. Taylor J. et al. Patients with epilepsy: Cognitively compromised before the start of antiepileptic drug treatment? // *Epilepsia*. Epilepsia, 2010. Vol. 51, № 1. P. 48–56.
170. Witt J.A., Helmstaedter C. Should cognition be screened in new-onset epilepsies? A study in 247 untreated patients // *J. Neurol. J Neurol*, 2012. Vol. 259, № 8. P. 1727–1731.
171. Witt J.A. et al. Cognitive-behavioral screening in elderly patients with new-onset epilepsy before treatment // *Acta Neurol. Scand*. Blackwell Publishing Ltd, 2014. Vol. 130, № 3. P. 172–177.
172. Loughman A., Bowden S.C., D'Souza W. Cognitive functioning in idiopathic generalised epilepsies: A systematic review and meta-analysis // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. Elsevier Ltd, 2014. Vol. 43. P. 20–34.
173. Rayner G., Wrench J.M., Wilson S.J. Differential contributions of objective memory and mood to subjective memory complaints in refractory focal epilepsy // *Epilepsy Behav*. Epilepsy Behav, 2010. Vol. 19, № 3. P. 359–364.
174. Oyegbile T.O. et al. The nature and course of neuropsychological morbidity in chronic temporal lobe epilepsy // *Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins, 2004. Vol. 62, № 10. P. 1736–1742.
175. Baker G.A., Taylor J., Aldenkamp A.P. Newly diagnosed epilepsy: Cognitive outcome after 12 months // *Epilepsia*. Epilepsia, 2011. Vol. 52, № 6. P. 1084–1091.
176. Butler C.R., Zeman A.Z. Recent insights into the impairment of memory in epilepsy: Transient epileptic amnesia, accelerated long-term forgetting and remote memory impairment // *Brain*. Oxford University Press, 2008. Vol. 131, № 9. P. 2243–2263
177. Neligan A., Shorvon S.D. Prognostic factors, morbidity and mortality in tonic-clonic status epilepticus: A review // *Epilepsy Research*. Epilepsy Res, 2011. Vol. 93, № 1. P. 1–10.
178. Helmstaedter C. Cognitive outcome of status epilepticus in adults // *Epilepsia*. Epilepsia, 2007. Vol. 48, № SUPPL. 8. P. 85–90.
179. Tinuper P. et al. Epileptic drop attacks in partial epilepsy: Clinical features, evolution, and prognosis // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. BMJ Publishing Group, 1998. Vol. 64, № 2. P. 231–237.
180. Parra-Díaz P., García-Casares N. Memory assessment in patients with temporal lobe epilepsy to predict memory impairment after surgery: A systematic review // *Neurologia*. Spanish Society of Neurology, 2019. Vol. 34, № 9. P. 596–606.
181. Harvey D.J. et al. Relationship between presurgical memory performance on the Wechsler Memory Scale-III and memory change following temporal resection for treatment of intractable epilepsy // *Epilepsy Behav*. Epilepsy Behav, 2008. Vol. 13, № 2. P. 372–375.
182. Äikiä M. et al. Verbal Memory in Newly Diagnosed Patients and Patients with Chronic Left Temporal Lobe Epilepsy // *Epilepsy Behav*. Epilepsy Behav, 2001. Vol. 2, № 1. P. 20–27.

183. LoGalbo A. et al. Verbal memory outcome in patients with normal preoperative verbal memory and left mesial temporal sclerosis // *Epilepsy Behav.* *Epilepsy Behav*, 2005. Vol. 6, № 3. P. 337–341.
184. Baxendale S., Thompson P.J., Sander J.W. Neuropsychological outcomes in epilepsy surgery patients with unilateral hippocampal sclerosis and good preoperative memory function // *Epilepsia*. *Epilepsia*, 2013. Vol. 54, № 9.
185. Sherman E.M.S. et al. Neuropsychological outcomes after epilepsy surgery: Systematic review and pooled estimates // *Epilepsia*. *Epilepsia*, 2011. Vol. 52, № 5. P. 857–869.
186. Helmstaedter C. Cognitive outcomes of different surgical approaches in temporal lobe epilepsy // *Epileptic Disorders*. *Epileptic Disord*, 2013. Vol. 15, № 3. P. 221–239.
187. Bjellvi J. et al. Complications of epilepsy surgery in Sweden 1996-2010: A prospective, population-based study // *J. Neurosurg.* American Association of Neurological Surgeons, 2015. Vol. 122, № 3. P. 519–525.
188. Van Schooneveld M.M.J., Braun K.P.J. Cognitive outcome after epilepsy surgery in children // *Brain and Development*. *Brain Dev*, 2013. Vol. 35, № 8. P. 721–729.
189. Helmstaedter C. et al. Disentangling the relationship between epilepsy and its behavioral comorbidities - The need for prospective studies in new-onset epilepsies // *Epilepsy and Behavior*. *Epilepsy Behav*, 2014. Vol. 31. P. 43–47.
190. Gilliam F., Kanner A.M. Treatment of depressive disorders in epilepsy patients // *Epilepsy and Behavior*. Academic Press Inc., 2002. Vol. 3, № 5 SUPPL. 1. P. 2–9.
191. Wiebe S, Téllez-Zenteno JF, Shapiro M. An evidence-based approach to the first seizure. *Epilepsia*. 2008; 49 Suppl 1:50-7. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01451.x.
192. Hirtz D. et al. Practice parameter: Evaluating a first nonfebrile seizure in children: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, the Child Neurology Society, and the American Epilepsy Society // *Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins, 2000. Vol. 55, № 5. P. 616–623.
193. Fletcher E.M., Sharieff G. Necessity of lumbar puncture in patients presenting with new onset complex febrile seizures // *West. J. Emerg. Med.* *West J Emerg Med*, 2013. Vol. 14, № 3. P. 206–211.
194. Sadek A.A. et al. Diagnostic value of lumbar puncture among infants and children presenting with fever and convulsions // *Electron. physician*. Mehr Publishing Group, 2016. Vol. 8, № 4. P. 2255–2262.
195. Vezzani A, Fujinami RS, White HS, Preux PM, Blümcke I, Sander JW, Löscher W. Infections, inflammation and epilepsy. *Acta Neuropathol*. 2016 Feb;131(2):211-234. doi: 10.1007/s00401-015-1481-5. Epub 2015 Sep 30. PMID: 26423537; PMCID: PMC4867498

196. Scramstad C., Jackson A.C. Cerebrospinal Fluid Pleocytosis in Critical Care Patients with Seizures // *Can. J. Neurol. Sci.* Cambridge University Press, 2017. Vol. 44, № 4. P. 343–349.
197. Blinder T., Lewerenz J. Cerebrospinal fluid findings in patients with autoimmune encephalitis-a systematic analysis // *Front. Neurol. Frontiers Media S.A.*, 2019. Vol. 10, № JUL.
198. Cabezudo-García P. et al. Efficacy of antiepileptic drugs in autoimmune epilepsy: A systematic review // *Seizure. W.B. Saunders Ltd*, 2018. Vol. 59. P. 72–76.
199. Dubey D. et al. Neurological autoantibody prevalence in epilepsy of unknown etiology // *JAMA Neurol. American Medical Association*, 2017. Vol. 74, № 4. P. 397–402.
200. Dubey D. et al. Predictive models in the diagnosis and treatment of autoimmune epilepsy // *Epilepsia. Blackwell Publishing Inc.*, 2017. Vol. 58, № 7. P. 1181–1189.
201. Сарапулова А.А., Айвазян С.О., Осипова К.В. Аутоиммунные энцефалопатии. Описание двух клинических случаев // *QuantumSatis*. – 2017. – Т. 1. – №. 2. – С. 72-83.
202. DelBrutto O.H. et al. Revised diagnostic criteria for neurocysticercosis // *Journal of the Neurological Sciences. Elsevier B.V.*, 2017. Vol. 372. P. 202–210.
203. Reddy D.S., Volkmer R. Neurocysticercosis as an infectious acquired epilepsy worldwide // *Seizure. W.B. Saunders Ltd*, 2017. Vol. 52. P. 176–181.
204. Cattaneo D. et al. Association of HIV Infection with Epilepsy and Other Comorbid Conditions // *AIDS Behav. Springer*, 2020. Vol. 24, № 4. P. 1051–1055.
205. Лекции по ВИЧ-инфекции / под ред. В. В. Покровского. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 848 с. : ил. - ISBN 978- 5-9704-4374-3]
206. Sadeghi M. et al. An updated meta-analysis of the association between *Toxoplasma gondii* infection and risk of epilepsy // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. Oxford University Press*, 2019. Vol. 113, № 8. P. 453–462.
207. Smithers-Sheedy H. et al. Congenital Cytomegalovirus among Children with Cerebral Palsy // *J. Pediatr. Mosby Inc.*, 2017. Vol. 181. P. 267-271.e1.
208. Armangue T. et al. Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis // *Lancet Neurol. Lancet Publishing Group*, 2018. Vol. 17, № 9. P. 760–772.
209. Komaroff A.L., Pellett P.E., Jacobson S. Human herpesviruses 6a and 6b in brain diseases: Association versus causation // *Clin. Microbiol. Rev. American Society for Microbiology*, 2021. Vol. 34, № 1. P. 1–36.
210. Иерусалимский А.П. Прогрессирующие формы клещевого энцефалита. — Новосибирск, 2011. — 76 с.

211. Taba P., Schmutzhard E., Forsberg P., Lutsar I., Ljøstad U., Mygland Å., Levchenko I., Strle F., Steiner I. EAN consensus review on prevention, diagnosis and management of tick-borne encephalitis. *EurJNeurol.* 2017; 24(10): 1214-e61
212. Haahr R. et al. Risk of neurological disorders in patients with european lyme neuroborreliosis: A nationwide, population-based cohort study // *Clin. Infect. Dis.* Oxford University Press, 2020. Vol. 71, № 6. P. 1511–1516.
213. Lee V.L.L. et al. Treatment, therapy and management of metabolic epilepsy: A systematic review // *International Journal of Molecular Sciences.* MDPI AG, 2018. Vol. 19, № 3.
214. Tomson T., Dahl M.L., Kimland E. Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs for epilepsy // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley and Sons Ltd, 2007. № 2.
215. Patsalos P.N., Spencer E.P., Berry D.J. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in epilepsy: A 2018 update // *Therapeutic Drug Monitoring.* Lippincott Williams and Wilkins, 2018. Vol. 40, № 5. P. 526–548.
216. Schoretsanitis G. et al. TDM in psychiatry and neurology: A comprehensive summary of the consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology, update 2017; a tool for clinicians* // *World Journal of Biological Psychiatry.* Taylor and Francis Ltd, 2018. Vol. 19, № 3. P. 162–174.
217. Johannessen Landmark C., Johannessen S.I., Patsalos P.N. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs: current status and future prospects // *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology.* TaylorandFrancisLtd, 2020. Vol. 16, № 3. P. 227–238.
218. Якунина А.В., Повереннова И.Е. Роль лечебного мониторинга лекарственных средств при применении противоэпилептических препаратов. Эпилепсия и пароксизмальные состояния . 2016; 8 (3): 66-73. (В рус.) <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2016.8.3.066-073>].
219. Беляев О. В, Самыгин Д. Рекомендации экспертного совета по нейрофизиологии Российской противоэпилептической лиги по проведению рутинной ЭЭГ // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017. Vol. 8, № 4. P. 99–108.
220. Синкин М.В. et al. Русскоязычный словарь терминов, используемых в клинической электроэнцефалографии // *Нервные болезни.* Общество с ограниченной ответственностью «Издательское предприятие «Атмосфера», 2021. № 1. P. 83–88.
221. Hasan TF, Tatum WO. When should we obtain a routine EEG while managing people with epilepsy?. *Epilepsy Behav Rep.* 2021;16:100454. Published 2021 May 3. doi:10.1016/j.ebr.2021.100454
222. Glick T.H. The sleep-deprived electroencephalogram: Evidence and practice // *Arch. Neurol.* Arch Neurol, 2002. Vol. 59, № 8. P. 1235–1239.

223. King M.A. et al. Epileptology of the first-seizure presentation: A clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients // *Lancet. Elsevier B.V.*, 1998. Vol. 352, № 9133. P. 1007–1011.
224. MARSAN C.A., ZIVIN L.S. Factors Related to the Occurrence of Typical Paroxysmal Abnormalities in the EEG Records of Epileptic Patients MARSAN, C. A., & ZIVIN, L. S. (1970). Factors Related to the Occurrence of Typical Paroxysmal Abnormalities in the EEG Records of Epileptic Patients // *Epilepsia*. *Epilepsia*, 1970. Vol. 11, № 4. P. 361–381.
225. Baldin E. et al. Yield of epileptiform electroencephalogram abnormalities in incident unprovoked seizures: A population-based study // *Epilepsia*. Blackwell Publishing Inc., 2014. Vol. 55, № 9. P. 1389–1398.
226. Salinsky M., Kanter R., Dasheiff R.M. Effectiveness of Multiple EEGs in Supporting the Diagnosis of Epilepsy: An Operational Curve // *Epilepsia*. *Epilepsia*, 1987. Vol. 28, № 4. P. 331–334.
227. Koutroumanidis M. et al. The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force (Part 1) // *Epileptic Disord*. Wiley Blackwell, 2017. Vol. 19, № 3. P. 233–298.
228. Burkholder D.B. et al. Routine vs extended outpatient EEG for the detection of interictal epileptiform discharges // *Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins, 2016. Vol. 86, № 16. P. 1524–1530.
229. Loddenkemper T., Fernández I.S., Peters J.M. Continuous spike and waves during sleep and electrical status epilepticus in sleep // *J. Clin. Neurophysiol.* *J Clin Neurophysiol*, 2011. Vol. 28, № 2. P. 154–164.
230. Sheth R D. Electroencephalogram in developmental delay: specific electroclinical syndromes *Semin Pediatr Neurol*. 1998 Mar;5(1):45-51.
231. Beghi E. et al. Withdrawal of antiepileptic drugs: Guidelines of the Italian League Against Epilepsy // *Epilepsia*. *Epilepsia*, 2013. Vol. 54, № SUPPL.7. P. 2–12.
232. Rosenow F., Karl Martin Klein & Hajo M Hamer (2015) Non-invasive EEG evaluation in epilepsy diagnosis, *Expert Review of Neurotherapeutics*, 15:4, 425-444, DOI: 10.1586/14737175.2015.1025382
233. Baumgartner C. et al. Presurgical epilepsy evaluation and epilepsy surgery // *F1000Research*. F1000 Research Ltd, 2019. Vol. 8.
234. West S., Nolan S.J., Newton R. Surgery for epilepsy: A systematic review of current evidence // *Epileptic Disord*. John Libbey Eurotext, 2016. Vol. 18, № 2. P. 113–121.
235. Seeck M. et al. The standardized EEG electrode array of the IFCN // *Clin. Neurophysiol*. Elsevier Ireland Ltd, 2017. Vol. 128, № 10. P. 2070–2077.

236. Usman S.M. et al. Using scalp EEG and intracranial EEG signals for predicting epileptic seizures: Review of available methodologies // *Seizure*. W.B. Saunders Ltd, 2019. Vol. 71. P. 258–269.
237. Климчук О.В. et al. Стандарты выполнения магнитно-резонансной томографии головного мозга для диагностики эпилепсии. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы" Научно ..., 2016. P. 15.
238. Авакян Г.Н. et al. Рекомендации Российской Противозэпилептической Лиги (РПЭЛ) по использованию магнитно-резонансной томографии в диагностике эпилепсии // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. Общество с ограниченной ответственностью «Ирбис», 2019. Vol. 11, № 3. P. 208–232.
239. Bernasconi A. et al. Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: A consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force // *Epilepsia*. Blackwell Publishing Inc., 2019. Vol. 60, № 6. P. 1054–1068.
240. Duncan J.S. et al. Brain imaging in the assessment for epilepsy surgery // *Lancet Neurol*. Lancet Publishing Group, 2016. Vol. 15, № 4. P. 420–433.
241. Craven I. et al. 3.0 T MRI of 2000 consecutive patients with localisation-related epilepsy // *Br. J. Radiol. BrJRadiol*, 2012. Vol. 85, № 1017. P. 1236–1242.
242. Крылов В.В. et al. Хирургическое лечение больных с магнитно-резонансно-негативными фармакорезистентными формами эпилепсии // *Неврологический журнал*. ОАО «Издательство «Медицина», 2016. Vol. 21, № 4. P. 213–218.
243. Крылов В.В. et al. Клинические рекомендации по предоперационному обследованию и хирургическому лечению пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии // *Неврологический журнал*. 2015. Vol. 21, № 4. P. 213–218.
244. Крылов В.В. et al. Результаты хирургического лечения пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии // *Нейрохирургия*. 2017. № 1. P. 15–22.
245. Nakae S. et al. Association of preoperative seizures with tumor metabolites quantified by magnetic resonance spectroscopy in gliomas // *Sci. Rep. Nature Research*, 2021. Vol. 11, № 1.
246. Шалькевич Л.В., Кудлач А.И. Электроэнцефалографические и нейровизуализационные предикторы развития эпилепсии после однократного неспровоцированного приступа у детей // *Неврология и нейрохирургия*. Восточная Европа. Издательское частное унитарное предприятие" Профессиональные издания", 2016. Vol. 6, № 2. P. 189–196.
248. Abdelgawad E.A. et al. Magnetic resonance imaging (MRI) volumetry in children with nonlesional epilepsy, does it help? // *Egypt. J. Radiol. Nucl. Med. Springer Open*, 2021. Vol. 52, № 35. P. 1–11.

249. Bernasconi N., Wang I. Emerging Trends in Neuroimaging of Epilepsy // *Epilepsy Curr.* SAGE Publications Ltd, 2021. Vol. 21, № 2. P. 79–82.
250. Tranvinh E. et al. Imaging evaluation of the adult presenting with new-onset seizure // *Am. J. Roentgenol. AmericanRoentgenRaySociety*, 2019. Vol. 212, № 1. P. 15–25.
251. Евстигнеев В.В., Сакович Р.А., Кистень О.В. Результаты первого опыта использования позитронно-эмиссионной томографии в Республике Беларусь для диагностики эпилепсии // *Международный неврологический журнал. ФЛП «Заславский Александр Юрьевич»*, 2017. Vol. 3, № 89. P. 110–116.
252. Tang Y. Et al. FDG-PET Profiles of Extratemporal Metabolism as a Predictor of Surgical Failure in Temporal Lobe Epilepsy // *Front. Med. Frontiers Media S.A.*, 2020. Vol. 7.
253. Chassoux F. et al. 18F-FDG-PET patterns of surgical success and failure in mesial temporal lobe epilepsy // *Neurology. Lippincott Williams and Wilkins*, 2017. Vol. 88, № 11. P. 1045–1053.
254. Stefanski A. et al. Clinical sequencing yield in epilepsy, autism spectrum disorder, and intellectual disability: A systematic review and meta-analysis // *Epilepsia. Blackwell Publishing Inc.*, 2021. Vol. 62, № 1. P. 143–151.
255. Аношкин К.И., Карандашева К.О., Танас А.С., Бесонова Л.А., Демина Н.А., Петухова М.С., Анисимова И.В., Залетаев Д.В., Стрельников В.В. Медицинская технология комплексной ДНК-диагностики туберозного склероза. *Медицинская генетика*, 2018, Том 17 №8, стр. 32-37
256. Ritter D.M., Holland K. Genetic Testing in Epilepsy // *Semin. Neurol. Thieme Medical Publishers, Inc.*, 2020. Vol. 40, № 6. P. 730–738.
257. Anney R.J.L. et al. Genetic determinants of common epilepsies: A meta-analysis of genome-wide association studies // *Lancet Neurol. Lancet Publishing Group*, 2014. Vol. 13, № 9. P. 893–903.
258. Singh R. et al. Chromosomal abnormalities and epilepsy: A review for clinicians and gene hunters // *Epilepsia. Epilepsia*, 2002. Vol. 43, № 2. P. 127–140.
259. Coppola A. et al. Diagnostic implications of genetic copy number variation in epilepsy plus // *Epilepsia. Blackwell Publishing Inc.*, 2019. Vol. 60, № 4. P. 689–706.
260. Berkovic S.F. et al. The Epilepsy Genetics Initiative: Systematic reanalysis of diagnostic exomes increases yield // *Epilepsia. Blackwell Publishing Inc.*, 2019. Vol. 60, № 5. P. 797–806.
261. Bonello D., Camilleri F., Calleja-Agius J. Angelman Syndrome: Identification and Management *Neonatal Netw.* 2017 May 1;36(3):142-151.
262. Байдакова Г.В., Иванова Т.А., Захарова Е.Ю., Кокорина О.С. Роль тандемной масс-спектрометрии в диагностике наследственных болезней обмена веществ // *РЖДГиО.* 2018. №3.

263. Campistol J. Epilepsy in Inborn Errors of Metabolism With Therapeutic Options // Semin. Pediatr. Neurol. W.B. Saunders, 2016. Vol. 23, № 4. P. 321–331.
264. van Karnebeek CD, Stockler S. Treatable inborn errors of metabolism causing intellectual disability: a systematic literature review. Mol Genet Metab. 2012 Mar;105(3):368-81. doi: 10.1016/j.ymgme.2011.11.191. Epub 2011 Nov 30
265. Wilmschurst J.M. et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics // Epilepsia. Blackwell Publishing Inc., 2015. Vol. 56, № 8. P. 1185–1197.
266. Gillis L., Kaye E. Diagnosis and management of mitochondrial diseases // Pediatric Clinics of North America. Pediatr Clin North Am, 2002. Vol. 49, № 1. P. 203–219.
267. Mulley GC, Mefford H.C. Epilepsy and the new cytogenetics. Epilepsia 2011 Mar;52(3):423-32.
268. Fraser L.K. et al. Rising national prevalence of life-limiting conditions in children in England // Pediatrics. Pediatrics, 2012. Vol. 129, № 4.
269. Hain R. et al. Paediatric palliative care: Development and pilot study of a “Directory” of life-limiting conditions // BMC Palliat. Care. BMCPalliatCare, 2013. Vol. 12, № 1.
270. Вишняков Н.И. et al. Медико-социальные проблемы хосписов в педиатрической практике Санкт-Петербурга // Педиатр. Общество с ограниченной ответственностью «Эко-Вектор», 2014. Vol. 5, № 1.
271. Dallas J., Englot D.J., Naftel R.P. Neurosurgical approaches to pediatric epilepsy: Indications, techniques, and outcomes of common surgical procedures // Seizure. W.B. Saunders Ltd, 2020. Vol. 77. P. 76–85.
272. Лебедев К.Э., Маматханов М.Р. Показания и общие принципы хирургического лечения эпилепсии (обзор) // Нейрохирургия и неврология детского возраста. Федеральное государственное учреждение" Российский научно-исследовательский ..., 2016. № 2. P. 66–78.
273. Макнамара-Гуджер К. и Фойдтнер К. Глава 1. История и эпидемиология. С. 5. Паллиативная помощь детям. Под редакцией Э. Голдман, Р. Хейна и С. Либена. Пер с англ. – М.: Практика, 2017. – 672 с.
274. Mattson R.H. et al. Comparison of Carbamazepine, Phenobarbital, Phenytoin, and Primidone in Partial and Secondarily Generalized Tonic–Clonic Seizures // N. Engl. J. Med. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS), 1985. Vol. 313, № 3. P. 145–151.
275. Nevitt S.J. et al. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data // Cochrane Database Syst. Rev. Wiley, 2017. Vol. 12, № 12.
276. Lattanzi S. et al. Antiepileptic monotherapy in newly diagnosed focal epilepsy. A network meta-analysis // Acta Neurologica Scandinavica. Blackwell Publishing Ltd, 2019. Vol. 139, № 1. P.

277. Campos M.S. de A. et al. Efficacy and Tolerability of Antiepileptic Drugs in Patients with Focal Epilepsy: Systematic Review and Network Meta-analyses // *Pharmacotherapy*. Pharmacotherapy Publications Inc., 2016. Vol. 36, № 12. P. 1255–1271.
278. Baulac M. et al. Efficacy, safety, and tolerability of lacosamide monotherapy versus controlled-release carbamazepine in patients with newly diagnosed epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial // *Lancet Neurol*. Lancet Publishing Group, 2017. Vol. 16, № 1. P. 43–54.
279. Marson A.G. et al. Carbamazepine versus valproate monotherapy for epilepsy // *Cochrane Database Syst. Rev*. Wiley, 2000. Vol. 2000, № 3.
280. Nevitt S.J. et al. Topiramate versus carbamazepine monotherapy for epilepsy: An individual participant data review // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd, 2019. Vol. 2019, № 6.
281. Nevitt S.J. et al. Lamotrigine versus carbamazepine monotherapy for epilepsy: An individual participant data review // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd, 2018. Vol. 2018, № 6.
282. Brodie M.J. et al. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy // *Neurology*. Neurology, 2007. Vol. 68, № 6. P. 402–408.
283. Trinka E. et al. KOMET: An unblinded, randomised, two parallelgroup, stratified trial comparing the effectiveness of levetiracetam with controlled-release carbamazepine and extended-release sodium valproate as monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. BMJ Publishing Group, 2013. Vol. 84, № 10. P. 1138–1147.
284. Marson A. et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: An unblinded randomised controlled trial // *Lancet*. 2007. Vol. 369. P. 1016–1026.
285. Glauser T. et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes // *Epilepsia*. Epilepsia, 2013. Vol. 54, № 3. P. 551–563.
286. Brigo F. et al. Clonazepam monotherapy for treating people with newly diagnosed epilepsy // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd, 2019. Vol. 2019, № 11.
287. Lattanzi S. et al. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy in the elderly: A systematic review and network meta-analysis // *Epilepsia*. Blackwell Publishing Inc., 2019. Vol. 60, № 11. P. 2245–2254.
288. Rowan A.J. et al. New onset geriatric epilepsy: A randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine // *Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins, 2005. Vol. 64, № 11. P. 1868–1873.

289. Авакян Г.Н. et al. Ограничения использования вальпроевой кислоты у девочек и женщин: расширение противопоказаний в инструкции по медицинскому применению, основанное на данных реальной клинической практики // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. Общество с ограниченной ответственностью «Ирбис», 2019. Vol. 11, № 2.
290. Liu J., Wang L.N., Wang Y.P. Topiramate monotherapy for juvenile myoclonic epilepsy // Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd, 2017. Vol. 2017, № 4.
291. Wiebe S., Jetté N. Pharmacoresistance and the role of surgery in difficult to treat epilepsy // Nat. Rev. Neurol. Nat Rev Neurol, 2012. Vol. 8, № 12. P. 669–677.
292. Bodalia P.N. et al. Comparative efficacy and tolerability of anti-epileptic drugs for refractory focal epilepsy: Systematic review and network meta-analysis reveals the need for long term comparator trials // Br. J. Clin. Pharmacol. Br J Clin Pharmacol, 2013. Vol. 76, № 5. P. 649–667.
293. Ma J., Huang S., You C. Adjunctive brivaracetam for patients with refractory partial seizures: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials // Epilepsy Res. Elsevier, 2015. Vol. 114. P. 59–65.
294. French J.A. et al. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: Results of randomized global phase III study 305 // Epilepsia. Epilepsia, 2013. Vol. 54, № 1. P. 117–125.
295. Elger C. et al. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III study // Epilepsia. Epilepsia, 2009. Vol. 50, № 3. P. 454–463.
296. Song L. et al. Clonazepam add-on therapy for drug-resistant epilepsy // Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd, 2020. Vol. 2020, № 4.
297. Colleran N., O Connor T., O'Brien J.J. Anti epileptic drug trials for patients with drug resistant idiopathic generalised epilepsy: A meta-analysis // Seizure. W.B. Saunders Ltd, 2017. Vol. 51. P. 145–156.
298. Marson A. et al. The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of valproate versus levetiracetam for newly diagnosed generalised and unclassifiable epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial // Lancet. Elsevier B.V., 2021. Vol. 397, № 10282. P. 1375–1386.
299. Воронкова К.В. и др. Современный выбор антиэпилептической терапии: этапы и рекомендации // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2018. – Т. 10. – №. 2.
300. Booth D., Evans D.J. Anticonvulsants for neonates with seizures // Cochrane Database Syst. Rev. Wiley, 2004. № 4.

301. Ijff D.M., Aldenkamp A.P. Cognitive side-effects of antiepileptic drugs in children // Handbook of Clinical Neurology. Elsevier B.V., 2013. Vol. 111. P. 707–718.
302. Bensch J. et al. A Double-blind Study of Clonazepam in the Treatment of Therapy-resistant Epilepsy in Children // Dev. Med. Child Neurol. Dev Med Child Neurol, 1977. Vol. 19, № 3. P. 335–342.
303. Guerreiro M.M. et al. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in children and adolescents with epilepsy // Epilepsy Res. Epilepsy Res, 1997. Vol. 27, № 3. P. 205–213.
304. Glauser TA et al. Adjunctive therapy with oxcarbazepine in children with partial seizures. The Oxcarbazepine Pediatric Study Group. Neurology. 2000; 54(12):2237–44.
305. Bittencourt PR, Antoniuk SA, Bigarella MM, da Costa JC, Doro MP, Ferreira AS, et al. Carbamazepine and phenytoin in epilepsies refractory to barbiturates: efficacy, toxicity and mental function. Epilepsy Res. 1993;16(2):147–55
306. Wheless J.W. et al. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007 // Epileptic Disord. Epileptic Disord, 2007. Vol. 9, № 4. P. 353–412.
307. Pina-Garza J.E.; Nordli D.R.; Rating D.; Yang H.; Schiemann-Delgado J.; Duncan B.; Adjunctive levetiracetam in infants and young children with refractory partial-onset seizures; Epilepsia;2009;50;5:1141-1149
308. Glauser T.A. et al. Double-blind placebo-controlled trial of adjunctive levetiracetam in pediatric partial seizures // Neurology. Neurology, 2006. Vol. 66, № 11. P. 1654–1660.
309. Rosenfeld W.E. et al. Levetiracetam as add-on therapy for idiopathic generalized epilepsy syndromes with onset during adolescence: Analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled studies // Epilepsy Res. Epilepsy Res, 2009. Vol. 85, № 1. P. 72–80.
310. Arzimanoglou A, Ferreira J, Satlin A, Olhaye O, Kumar D, Dhadda S, Bibbiani F. Evaluation of long-term safety, tolerability, and behavioral outcomes with adjunctive rufinamide in pediatric patients (≥ 1 to <4 years old) with Lennox-Gastaut syndrome: Final results from randomized study 303. Eur J Paediatr Neurol. 2019 Jan;23(1):126-135.
311. Ohtsuka Y. et al. Rufinamide as an adjunctive therapy for Lennox-Gastaut syndrome: A randomized double-blind placebo-controlled trial in Japan // Epilepsy Res. Elsevier B.V., 2014. Vol. 108, № 9. P. 1627–1636.
312. Gilliam FG, Veloso F, Bomhof MA, Gazda SK, Biton V, Ter Brugge JP, Neto W, Bailey C, Pledger G, Wu SC. A dose-comparison trial of topiramate as monotherapy in recently diagnosed partial epilepsy. Neurology. 2003 Jan 28;60(2):196-202. doi: 10.1212/01.wnl.0000048200.12663.bc. PMID: 12552030.

313. Sachdeo R.C. et al. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome // *Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins, 1999. Vol. 52, № 9. P. 1882–1887.
314. Frank L.M. et al. Lamictal (lamotrigine) monotherapy for typical absence seizures in children // *Epilepsia*. Lippincott Williams and Wilkins, 1999. Vol. 40, № 7. P. 973–979.
315. Smith D, Baker G, Davies G, Dewey M, Chadwick DW. Outcomes of add-on treatment with lamotrigine in partial epilepsy. *Epilepsia*. 1993 Mar-Apr;34(2):312-22. doi: 10.1111/j.1528-1157.1993.tb02417.x. PMID: 8453943
316. Duchowny M. et al. A placebo-controlled trial of lamotrigine add-on therapy for partial seizures in children // *Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins, 1999. Vol. 53, № 8. P. 1724–1731.
317. Trevathan E. et al. Lamotrigine adjunctive therapy among children and adolescents with primary generalized tonic-clonic seizures // *Pediatrics*. Pediatrics, 2006. Vol. 118, № 2.
318. Motte J. et al. Lamotrigine for Generalized Seizures Associated with the Lennox–Gastaut Syndrome // *N. Engl. J. Med. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS)*, 1997. Vol. 337, № 25. P. 1807–1812.
319. Белоусова Е.Д., Шулякова И.В., Охупкина Т.Г. Гормональная терапия синдрома Веста // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Общество с ограниченной ответственностью Издательство Медиа Сфера*, 2016. Vol. 116, № 9–2. P. 61–66.
320. Guerrini R. Et al. A randomized phase III trial of adjunctive zonisamide in pediatric patients with partial epilepsy // *Epilepsia*. Epilepsia, 2013. Vol. 54, № 8. P. 1473–1480.
321. Brigo F., Igwe S.C. Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd, 2017. Vol. 2017, № 2.
322. Wallace S.J. Myoclonus and epilepsy in childhood: A review of treatment with valproate, ethosuximide, lamotrigine and zonisamide // *Epilepsy Res. Epilepsy Res*, 1998. Vol. 29, № 2. P. 147–154.
323. Krauss G.L. et al. Randomized phase III study 306 Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures // *Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins, 2012. Vol. 78, № 18. P. 1408–1415.
324. French J.A. et al. Perampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy. A randomized trial // *Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins, 2015. Vol. 85, № 11. P. 950–957.
325. Fogarasi A. et al. Open-label study to investigate the safety and efficacy of adjunctive perampanel in pediatric patients (4 to <12 years) with inadequately controlled focal seizures or generalized tonic-clonic seizures // *Epilepsia*. Blackwell Publishing Inc., 2020. Vol. 61, № 1. P. 125–137.

326. Farkas V. et al. Efficacy and tolerability of adjunctive lacosamide in pediatric patients with focal seizures // *Neurology*. Neurology, 2019. Vol. 93, № 12. P. E1212–E1226.
327. Chadwick D.W. et al. A double-blind trial of gabapentin monotherapy for newly diagnosed partial seizures // *Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins, 1998. Vol. 51, № 5. P. 1282–1288.
328. Panebianco M. et al. Gabapentin add-on treatment for drug-resistant focal epilepsy // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd, 2018. Vol. 2018, № 10.
329. Klein P. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of adjunctive brivaracetam in adult patients with uncontrolled partial-onset seizures // *Epilepsia*. Blackwell Publishing Inc., 2015. Vol. 56, № 12. P. 1890–1898.
330. Bresnahan R. et al. Clobazam add-on therapy for drug-resistant epilepsy // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd, 2019. Vol. 2019, № 10.
331. Ng Y.T. et al. Randomized, phase III study results of clobazam in Lennox-Gastaut syndrome // *Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins, 2011. Vol. 77, № 15. P. 1473–1481.
332. Sofou K, Kristjánsdóttir R, Papachatzakis NE, Ahmadzadeh A, Uvebrant P.J Management of prolonged seizures and status epilepticus in childhood: a systematic review. *Child Neurol*. 2009 Aug;24(8):918-26. doi: 10.1177/0883073809332768. Epub 2009 Mar 30
333. Wolf P. Acute Drug Administration in Epilepsy: A Review // *CNS Neurosci. Ther.* CNS Neurosci Ther, 2011. Vol. 17, № 5. P. 442–448.
334. Brigo F. et al. Nonintravenous midazolam versus intravenous or rectal diazepam for the treatment of early status epilepticus: A systematic review with meta-analysis // *Epilepsy Behav.* Epilepsy Behav, 2015. Vol. 49. P. 325–336.
335. Pavlidou E., Tzitiridou M., Panteliadis C. Effectiveness of intermittent diazepam prophylaxis in febrile seizures: Long-term prospective controlled study // *J. Child Neurol.* J Child Neurol, 2006. Vol. 21, № 12. P. 1036–1040.
336. McIntyre J. et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: A randomised controlled trial // *Lancet*. Elsevier B.V., 2005. Vol. 366, № 9481. P. 205–210.
337. Li S. et al. Prednisolone/prednisone as adrenocorticotrophic hormone alternative for infantile spasms: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Developmental Medicine and Child Neurology*. Blackwell Publishing Ltd, 2020. Vol. 62, № 5. P. 575–580.
338. Rajpurohit M. et al. Safety, Feasibility and Effectiveness of Pulse Methylprednisolone Therapy in Comparison with Intramuscular Adrenocorticotrophic Hormone in Children with West Syndrome // *Indian J. Pediatr.* Springer, 2020.

339. Haberlandt E. et al. Adrenocorticotrophic Hormone versus Pulsatile Dexamethasone in the Treatment of Infantile Epilepsy Syndromes // *Pediatr. Neurol. Pediatr Neurol*, 2010. Vol. 42, № 1. P. 21–27.
340. Прыгунова Т.М. Синдром Веста: отдаленные исходы в зависимости от этиологии и лечения (обзор литературы) // *Русский журнал детской неврологии. Общество с ограниченной ответственностью «Издательский дом «АБВ-пресс»*, 2018. Vol. 13, № 4.
341. Coughlin CR 2nd, Tseng LA, Abdenur JE, Ashmore C, Boemer F, Bok LA, Boyer M, Buhas D, Clayton PT, Das A, Dekker H, Evangeliou A, Feillet F, Footitt EJ, Gospe SM Jr, Hartmann H, Kara M, Kristensen E, Lee J, Lilje R, Longo N, Lunsing RJ, Mills P, Papadopoulou MT, Pearl PL, Piazzon F, Plecko B, Saini AG, Santra S, Sjarif DR, Stockler-Ipsiroglu S, Striano P, Van Hove JLK, Verhoeven-Duif NM, Wijburg FA, Zuberi SM, van Karnebeek CDM. Consensus guidelines for the diagnosis and management of pyridoxine-dependent epilepsy due to α -aminoadipic semialdehyde dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2021 Jan;44(1):178-192. doi: 10.1002/jimd.12332. Epub 2020 Dec 1. PMID: 33200442.
342. Шалькевич Л.В., Шанько Г.Г., Кот Д.А. Кортикостероидная терапия фармакорезистентных эпилепсий у детей // *Международный неврологический журнал. ФЛП «Заславский Александр Юрьевич»*, 2014. № 3 (65). P. 20–27.
343. deVries E.E. et al. Inflammatory mediators in human epilepsy: A systematic review and meta-analysis // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. Elsevier Ltd, 2016. Vol. 63. P. 177–190.
344. Белоусова Е.Д., Ермаков А.Ю. Эпилептическая энцефалопатия с продолженной спайк-волновой активностью во сне: обзор литературы // *Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. Спецвыпуски. Издательство 'МедиаСфера'*, 2014. Vol. 114, № 4. P. 52–58.
345. Iizuka T, Kanazawa N, Kaneko J, Tominaga N, Nonoda Y, Hara A, Onozawa Y, Asari H, Hata T, Kaneko J, Yoshida K, Sugiura Y, Ugawa Y, Watanabe M, Tomita H, Kosakai A, Kaneko A, Ishima D, Kitamura E, Nishiyama K. Cryptogenic NORSE: Its distinctive clinical features and response to immunotherapy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017 Sep 25;4(6):e396. doi: 10.1212/NXI.0000000000000396. PMID: 28959704; PMCID: PMC5614728.
346. Белоусова Е.Д., Яблонская М.И., Тагирова М.К. и соавт. Иммунообусловленные эпилепсии у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 2015. Vol. 60, № 5. P. 26–32.
347. Nabbout R. et al. Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES) // *Epilepsia*. Epilepsia, 2010. Vol. 51, № 10. P. 2033–2037.
348. Bello-Espinosa LE, Rajapakse T, Rho JM, Buchhalter J. Efficacy of intravenous immunoglobulin in a cohort of children with drug-resistant epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2015

349. Rezaei S. et al. Short-term and long-term efficacy of classical ketogenic diet and modified Atkins diet in children and adolescents with epilepsy: A systematic review and meta-analysis // *Nutritional Neuroscience*. Taylor and Francis Ltd., 2019. Vol. 22, № 5. P. 317–334.
350. Englot D.J., Chang E.F., Auguste K.I. Vagus nerve stimulation for epilepsy: A meta-analysis of efficacy and predictors of response - A review // *Journal of Neurosurgery*. J Neurosurg, 2011. Vol. 115, № 6. P. 1248–1255.
351. Maragkos G.A. et al. Quality of Life after Epilepsy Surgery in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Clinical Neurosurgery*. Oxford University Press, 2019. Vol. 85, № 6. P. 741–749.
352. Tomson T. et al. Executive Summary: Management of epilepsy in pregnancy: A report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy // *Epilepsia*. Blackwell Publishing Inc., 2019. Vol. 60, № 12. P. 2343–2345.
353. Thomas S. V., Syam U., Devi J.S. Predictors of seizures during pregnancy in women with epilepsy // *Epilepsia*. 2012. Vol. 53, № 5.
354. Vajda F.J.E. et al. Seizure control in antiepileptic drug-treated pregnancy // *Epilepsia*. Blackwell Publishing Inc., 2008. Vol. 49, № 1. P. 172–176.
355. Battino D. et al. Seizure control and treatment changes in pregnancy: Observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry // *Epilepsia*. Epilepsia, 2013. Vol. 54, № 9. P. 1621–1627.
356. Hiilesmaa V.K., Teramo K.A. Fetal and Maternal Risks with Seizures // *Epilepsy in Women*. John Wiley and Sons, 2013. P. 115–127.
357. Edey S., Moran N., Nashef L. SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy // *Epilepsia*. Blackwell Publishing Inc., 2014. Vol. 55, № 7.
358. EURAP - International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy [Electronic resource]. URL: <https://eurapinternational.org/> (accessed: 30.05.2021).
359. Tomson T., Battino D., Perucca E. Teratogenicity of antiepileptic drugs // *Curr. Opin. Neurol*. Lippincott Williams and Wilkins, 2019. Vol. 32, № 2. P. 246–252.
360. Blotière P.O. et al. Risks of 23 specific malformations associated with prenatal exposure to 10 antiepileptic drugs // *Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins, 2019. Vol. 93, № 2. P. E167–E180.
361. Карлов В.А. et al. Эпилепсия и беременность // Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Второе издание / ed. Карлов В.А. Москва: Издательство БИНОМ, 2019. P. 672–690.
362. Карлов В.А., Бурд С.Г., Михаловска-Карлова Е.П. Современность и эпилепсия. Современные и биоэтические аспекты эпилепсии. // Эпилепсия у детей и взрослых женщин и

мужчин». Руководство для врачей. Второе издание. / ed. Карлов В.А. Москва: Издательство БИНОМ, 2019. Р. 868–891.

363. Власов П.Н. Применение противэпилептических препаратов во время беременности // Фармакотерапия отдельных состояний при беременности / ed. Володин Н.Н., Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К. Москва: Миклош, 2012. Р. 127–137.

364. Pariente G. Et al. Pregnancy Outcomes Following In Utero Exposure to Lamotrigine: A Systematic Review and Meta-Analysis // CNS Drugs. Adis, 2017. Vol. 31, № 6. P. 439–450.

365. Veroniki A.A. et al. Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: A systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes // BMC Med. BioMed Central Ltd., 2017. Vol. 15, № 1.

366. Morrow J.I. et al. Folic acid use and major congenital malformations in offspring of women with epilepsy: A prospective study from the UK Epilepsy and pregnancy register // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2009. Vol. 80, № 5. P. 506–511.

367. Tomson T. et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry // Lancet Neurol. Lancet Publishing Group, 2018. Vol. 17, № 6. P. 530–538.

368. Meador K.J. et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): A prospective observational study // Lancet Neurol. Lancet Neurol, 2013. Vol. 12, № 3. P. 244–252

369. Minicucci F., Ferlisi M., Brigo F., Mecarelli O., Meletti S., Aguglia U., Michelucci R., Mastrangelo M., Specchio N., Sartori S., Tinuper P. Management of status epilepticus in adults. Position paper of the Italian League against Epilepsy. Epilepsy & Behavior 102 (2020)

370. Kilbride R.D., Reynolds A.S., Szaflarski J.P., Hirsch L.J. Clinical outcomes following prolonged refractory status epilepticus (PRSE). Neurocrit Care 2013; 18 (3):374-385.

371. Özkara Ç. et al. Surgical outcome of epilepsy patients evaluated with a noninvasive protocol // Epilepsia. Lippincott Williams and Wilkins, 2000. Vol. 41, № SUPPL. 4.

372. Jette N., Reid A.Y., Wiebe S. Surgical management of epilepsy // CMAJ. Canadian Medical Association, 2014. Vol. 186, № 13. P. 997–1004.

373. Wiebe S., Jette N. Pharmacoresistance and the role of surgery in difficult to treat epilepsy // Nat. Rev. Neurol. Nat Rev Neurol, 2012. Vol. 8, № 12. P. 669–677.

374. Spencer S., Huh L. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children // Lancet Neurol. Lancet Neurol, 2008. Vol. 7, № 6. P. 525–537.

375. Spencer S.S. et al. Health-related quality of life over time since resective epilepsy surgery // Ann. Neurol. Ann Neurol, 2007. Vol. 62, № 4. P. 327–334.

376. Ryvlin P., Cross J.H., Rheims S. Epilepsy surgery in children and adults // *Lancet Neurol.* Lancet Publishing Group, 2014. Vol. 13, № 11. P. 1114–1126.
377. Velasco A.L. et al. Electrical stimulation of the hippocampal epileptic foci for seizure control: A double-blind, long-term follow-up study // *Epilepsia.* Epilepsia, 2007. Vol. 48, № 10. P. 1895–1903.
378. Neligan A. et al. A survey of adult and pediatric epilepsy surgery in the United Kingdom // *Epilepsia.* Epilepsia, 2013. Vol. 54, № 5.
379. Niemeyer P. The transventricular amygdalohippocampectomy in temporal lobe epilepsy // *Temporal lobe epilepsy.* Charles C Thomas, 1958. P. 461–482.
380. Vakharia V.N. et al. Getting the best outcomes from epilepsy surgery // *Ann. Neurol.* John Wiley and Sons Inc., 2018. Vol. 83, № 4. P. 676–690.
381. Crandall P.H. Standard en bloc anterior temporal lobectomy // *Surgery for epilepsy.* Blackwell Scientific Publications, Boston, 1991. P. 118–129.
382. Wyler A.R. Anterior temporal lobectomy // *Surg. Neurol.* Surg Neurol, 2000. Vol. 54, № 5. P. 341–345.
383. Wen H.T. et al. Microsurgical anatomy of the temporal lobe: Part 1: Mesial temporal lobe anatomy and its vascular relationships as applied to amygdalohippocampectomy // *Neurosurgery.* Lippincott Williams and Wilkins, 1999. Vol. 45, № 3. P. 549–592.
384. Spencer D.D. et al. Access to the posterior medial temporal lobe structures in the surgical treatment of temporal lobe epilepsy // *Neurosurgery.* Neurosurgery, 1984. Vol. 15, № 5. P. 667–671.
385. Noachtar S., Borggraefe I. Epilepsy surgery: A critical review // *Epilepsy Behav.* Epilepsy Behav, 2009. Vol. 15, № 1. P. 66–72.
386. Connor D.E. et al. Vagal nerve stimulation for the treatment of medically refractory epilepsy: A review of the current literature // *Neurosurg. Focus.* Neurosurg Focus, 2012. Vol. 32, № 3.
387. Morris G.L. et al. Evidence-based guideline update: Vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: Report of the guideline development subcommittee of the american academy of neurology // *Neurology.* Neurology, 2013. Vol. 81, № 16. P. 1453–1459.
388. Manuals «VNS Therapy «Healthcare Professionals, on VNS Therapy for Epilepsy | Cyberonics US [Electronic resource]. URL: https://dynamic.cyberonics.com/manuals/index_iframe_test.asp?lang=English-US (accessed: 30.05.2021).
389. Josephson C.B. et al. Systematic review and meta-analysis of standard vs selective temporal lobe epilepsy surgery // *Neurology.* Neurology, 2013. Vol. 80, № 18. P. 1669–1676.

390. Morrell F., Whisler W.W., Bleck T.P. Multiple subpial transection: A new approach to the surgical treatment of focal epilepsy // J. Neurosurg. J Neurosurg, 1989. Vol. 70, № 2. P. 231–239.
391. Spencer S.S. et al. Multiple subpial transection for intractable partial epilepsy: An international meta-analysis // Epilepsia. Epilepsia, 2002. Vol. 43, № 2. P. 141–145.
392. Hufnagel A. et al. Multiple subpial transection for control of epileptic seizures: Effectiveness and safety // Epilepsia. Epilepsia, 1997. Vol. 38, № 6. P. 678–688.
393. Gates J.R. et al. Response of Multiple Seizure Types to Corpus Callosum Section // Epilepsia. Epilepsia, 1987. Vol. 28, № 1. P. 28–34.
394. Wilson D.H., Reeves A.G., Gazzaniga M.S. “Central” commissurotomy for intractable generalized epilepsy: Series two // Neurology. Neurology, 1982. Vol. 32, № 7. P. 687–697.
395. Wyllie E. Catastrophic epilepsy in infants and children: Identification of surgical candidates // Epileptic Disord. Epileptic Disord, 1999. Vol. 1, № 4. P. 261–264.
396. Carreño M. et al. Intractable epilepsy in vascular congenital hemiparesis: Clinical features and surgical options // Neurology. Lippincott Williams and Wilkins, 2002. Vol. 59, № 1. P. 129–131.
397. González-Martínez J.A. et al. Hemispherectomy for catastrophic epilepsy in infants // Epilepsia. Epilepsia, 2005. Vol. 46, № 9. P. 1518–1525.
398. Elsharkawy A.E. et al. Outcome of extratemporal epilepsy surgery experience of a single center // Neurosurgery. Neurosurgery, 2008. Vol. 63, № 3. P. 516–525.
399. Крылов В.В. Хирургия эпилепсии. АБВ-пресс, 2019.
400. Bauer S., Hamer H.M. Extratemporal epilepsies // Handbook of Clinical Neurology. Elsevier B.V., 2012. Vol. 107. P. 241–256.
401. Greiner H.M. et al. Preresection intraoperative electrocorticography (ECoG) abnormalities predict seizure-onset zone and outcome in pediatric epilepsy surgery // Epilepsia. Blackwell Publishing Inc., 2016. Vol. 57, № 4. P. 582–589.
402. Kaufmann E. et al. European Expert Opinion on ANT-DBS therapy for patients with drug-resistant epilepsy (a Delphi consensus) // Seizure. W.B. Saunders Ltd, 2020. Vol. 81. P. 201–209.
403. Salanova V. et al. Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy // Neurology. Lippincott Williams and Wilkins, 2015. Vol. 84, № 10. P. 1017–1025.
404. Parent M., Parent A. Single-axon tracing and three-dimensional reconstruction of centre médian-parafascicular thalamic neurons in primates // J. Comp. Neurol. J Comp Neurol, 2005. Vol. 481, № 1. P. 127–144.

405. Handforth A., DeSalles A.A.F., Krah S.E. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus as adjunct treatment for refractory epilepsy // *Epilepsia*. Epilepsia, 2006. Vol. 47, № 7. P. 1239–1241.
406. Wellmer J., Voges J., Parpaley Y. Lesion guided radiofrequency thermocoagulation (L-RFTC) for hypothalamic hamartomas, nodular heterotopias and cortical dysplasias: Review and perspective // *Seizure*. W.B. Saunders Ltd, 2016. Vol. 41. P. 206–210.
407. Kameyama S. et al. MRI-guided stereotactic radiofrequency thermocoagulation for 100 hypothalamic hamartomas // *J. Neurosurg. American Association of Neurological Surgeons*, 2016. Vol. 124, № 5. P. 1503–1512.
408. Catenox H. et al. SEEG-guided thermocoagulations: A palliative treatment of nonoperable partial epilepsies // *Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins, 2008. Vol. 71, № 21. P. 1719–1726.
409. Gopinath S. et al. Seizure outcome following primary motor cortex-sparing resective surgery for perirolandic focal cortical dysplasia // *Int. J. Surg. Elsevier Ltd*, 2016. Vol. 36, № Pt B. P. 466–476.
410. Mula M., Sander J.W. Current and emerging drug therapies for the treatment of depression in adults with epilepsy // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. Taylor and Francis Ltd, 2019. Vol. 20, № 1. P. 41–45.
411. Orjuela-Rojas J.M. et al. Treatment of depression in patients with temporal lobe epilepsy: A pilot study of cognitive behavioral therapy vs. selective serotonin reuptake inhibitors // *Epilepsy Behav. Academic Press Inc.*, 2015. Vol. 51. P. 176–181.
412. Li W., Ma D. A randomized controlled trial to evaluate the efficacy of paroxetine and doxepin in treating epileptic patients with depression // *Zhong Linch Kangfu*. 2005. Vol. 9. P. 20–21.
413. Усюкина М.В. Систематика и принципы терапии депрессивных расстройств при эпилепсии// Нервно-мышечные болезни. 2015. № 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sistematika-i-printsipy-terapii-depressivnyh-rasstroystv-pri-epilepsii> (дата обращения: 16.07.2021).
414. Hovorka J., Herman E., Nemcová I. Treatment of interictal depression with citalopram in patients with epilepsy // *Epilepsy Behav. Epilepsy Behav*, 2000. Vol. 1, № 6. P. 444–447.
415. Specchio L.M. et al. Citalopram as treatment of depression in patients with epilepsy // *Clin. Neuropharmacol. Clin Neuropharmacol*, 2004. Vol. 27, № 3. P. 133–136.
416. Kühn K.U. et al. Antidepressive treatment in patients with temporal lobe epilepsy and major depression: A prospective study with three different antidepressants // *Epilepsy Behav. Academic Press Inc.*, 2003. Vol. 4, № 6. P. 674–679.
417. Gilliam F.G. et al. A Trial of Sertraline or Cognitive Behavior Therapy for Depression in Epilepsy // *Ann. Neurol. John Wiley and Sons Inc.*, 2019. Vol. 86, № 4. P. 552–560.

418. Kanner A.M., Kozak A.M., Frey M. The use of sertraline in patients with epilepsy: Is it safe? // *Epilepsy Behav.* Epilepsy Behav, 2000. Vol. 1, № 2. P. 100–105.
419. Zhu S.Q., Luo L.J., YaX G. Short-Term efficacy of venlafaxine treating the depression in epilepsy patients // *Chin J Rehabil.* 2004. Vol. 19. P. 101.
420. Носов С.Г. Депрессия и эпилепсия: общие патогенетические закономерности развития и особенности лечения (обзор литературы) // *Український вісник психоневрології.* – 2012. – Т. 20. – №. 4. – С. 92-
421. Robertson M.M., Trimble M.R. The treatment of depression in patients with epilepsy A double-blind trial // *J. Affect. Disord.* J Affect Disord, 1985. Vol. 9, № 2. P. 127–136.
422. Alper K. et al. Seizure Incidence in Psychopharmacological Clinical Trials: An Analysis of Food and Drug Administration (FDA) Summary Basis of Approval Reports // *Biol. Psychiatry.* Biol Psychiatry, 2007. Vol. 62, № 4. P. 345–354.
423. Italiano D., Spina E., De Leon J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between antiepileptics and antidepressants // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* Informa Healthcare, 2014. Vol. 10, № 11. P. 1457–1489.
424. Unterecker S. et al. Interaction of valproic acid and the antidepressant drugs doxepin and venlafaxine: Analysis of therapeutic drug monitoring data under naturalistic conditions // *Int. Clin. Psychopharmacol.* Lippincott Williams and Wilkins, 2014. Vol. 29, № 4. P. 206–211.
425. Hemeryck A., Belpaire F. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Cytochrome P-450 Mediated Drug-Drug Interactions: An Update // *Curr. Drug Metab.* Bentham Science Publishers Ltd., 2002. Vol. 3, № 1. P. 13–37.
426. Berigan T., Harazin J. A sertraline/valproic acid drug interaction // *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* Martin Dunitz Ltd, 1999. Vol. 3, № 4. P. 287–288.
427. Macrodimitris S. et al. Group cognitive-behavioral therapy for patients with epilepsy and comorbid depression and anxiety // *Epilepsy Behav.* Epilepsy Behav, 2011. Vol. 11, № 1. P. 83–88.
428. Gandy M. et al. A feasibility trial of an Internet-delivered and transdiagnostic cognitive behavioral therapy treatment program for anxiety, depression, and disability among adults with epilepsy // *Epilepsia.* Blackwell Publishing Inc., 2016. Vol. 57, № 11. P. 1887–1896.
429. Пешеходько Д. И. Депрессия и тревожность при детской эпилепсии: обзорный анализ / Д.И. Пешеходько, Б.Д. Абдулазизов, А.А. Некишева // *Перспективы науки.* – 2020. – № 12(135). – С. 206-208.
430. Mula M. Pharmacological treatment of anxiety disorders in adults with epilepsy // *Expert Opin. Pharmacother.* Taylor and Francis Ltd, 2018. Vol. 19, № 17. P. 1867–1874.

431. Mula M. Treatment of anxiety disorders in epilepsy: An evidence-based approach // *Epilepsia*. Epilepsia, 2013. Vol. 54, № SUPPL. 1. P. 13–18.
432. Sepúlveda C. et al. Palliative care: The world health organization's global perspective // *J. Pain Symptom Manage*. Elsevier Inc., 2002. Vol. 24, № 2. P. 91–96.
433. Pastrana T. et al. A matter of definition - Key elements identified in a discourse analysis of definitions of palliative care // *Palliat. Med*. Palliat Med, 2008. Vol. 22, № 3. P. 222–232.
434. Glauser T. et al. Evidence-based guideline: Treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: Report of the guideline committee of the American epilepsy society // *Epilepsy Currents*. American Epilepsy Society, 2016. Vol. 16, № 1. P. 48–61.
435. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*. 2018;3(2):175-192. Published 2018 May 21. doi:10.1002/epi4.12225
436. D"Andrea Meira I, Romão TT, Pires do Prado HJ, Krüger LT, Pires MEP, da Conceição PO. Ketogenic Diet and Epilepsy: What We Know So Far. *Front Neurosci*. 2019;13:5. Published 2019 Jan 29. doi:10.3389/fnins.2019.00005
437. Vancampfort D., Ward P.B., Stubbs B. Physical fitness levels and moderators in people with epilepsy: A systematic review and meta-analysis // *Epilepsy Behav*. Academic Press Inc., 2019. Vol. 99.
438. Vancampfort D., Ward P.B., Stubbs B. Physical activity and sedentary levels among people living with epilepsy: A systematic review and meta-analysis // *Epilepsy Behav*. Academic Press Inc., 2019. Vol. 99.
439. Deng B.W. et al. A Meta-analysis of the Effectiveness of Acupuncture in the Treatment of Epilepsy // *Zhen ci yan jiu = Acupunct. Res*. NLM (Medline), 2018. Vol. 43, № 4. P. 263–268.
440. Nakken K.O., Brodtkorb E., Koht J. Epilepsi og rehabilitering // *Tidsskr. Den Nor. legeforening*. 2007.
441. Helde G. et al. An easily performed group education programme for patients with uncontrolled epilepsy - A pilot study // *Seizure*. W.B. Saunders Ltd, 2003. Vol. 12, № 7. P. 497–501.
442. Helde G. et al. A structured, nurse-led intervention program improves quality of life in patients with epilepsy: A randomized, controlled trial // *Epilepsy Behav*. Epilepsy Behav, 2005. Vol. 7, № 3. P. 451–457.
443. Michaelis R. et al. Psychological treatments for people with epilepsy // *Cochrane Database Syst. Rev*. John Wiley and Sons Ltd, 2017. Vol. 2017, № 10.
444. Haut S.R., Gursky J.M., Privitera M. Behavioral interventions in epilepsy // *Curr. Opin. Neurol*. Lippincott Williams and Wilkins, 2019. Vol. 32, № 2. P. 227–236.

445. Schröder J. et al. Efficacy of a psychological online intervention for depression in people with epilepsy: A randomized controlled trial // *Epilepsia*. Epilepsia, 2014. Vol. 55, № 12. P. 2069–2076.
446. Meyer B. et al. Effects of an epilepsy-specific Internet intervention (Emyna) on depression: Results of the ENCODE randomized controlled trial // *Epilepsia*. Epilepsia, 2019. Vol. 60, № 4. P. 656–668.
447. Tang V., Michaelis R., Kwan P. Psychobehavioral therapy for epilepsy // *Epilepsy Behav.* Epilepsy Behav, 2014. Vol. 32. P. 147–155.
448. Caller T.A. et al. A cognitive behavioral intervention (HOBSCOTCH) improves quality of life and attention in epilepsy // *Epilepsy Behav.* Epilepsy Behav, 2016. Vol. 57, № Pt A. P. 111–117.
449. Казенных Т.В., Бохан Н.А. Роль психотерапевтической коррекции при проведении комплексной терапии у больных пароксизмальными состояниями различного генеза // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. Общество с ограниченной ответственностью "Издательский Дом" Академия ...*, 2016. № 6–3. P. 470–476.
450. Kertesz-Briest H.A. et al. Examining relations between neuropsychological and clinical epilepsy-specific factors with psychopathology and adaptive skills outcomes in youth with intractable epilepsy // *Epilepsy Behav.* Epilepsy Behav, 2020. Vol. 110.
451. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 сентября 2020 г. N 1029н «Об утверждении перечней медицинских показаний и противопоказаний для санаторно-курортного лечения» <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202010270044>.
452. WHO, ILAE, IBE. Epilepsy. A public health imperative. Geneva, 2019. xiii–xiii p.
453. The Lancet. Epilepsy prevention: an urgent global unmet need // *Lancet*. Lancet Publishing Group, 2019. Vol. 393, № 10191. P. 2564.
454. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 1404н “Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при парциальной эпилепсии (фаза диагностики и подбора терапии)” [Electronic resource]. URL: <https://minzdrav.gov.ru/documents/8345-prikaz-ministerstva-zdravooohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-24-dekabrya-2012-g-1404n-ob-utverzhenii-standarta-pervichnoy-mediko-sanitarnoy-pomoschi-pri-partialnoy-epilepsii-faza-diagnostiki-i-podbora-terapii> (accessed: 30.05.2021).
455. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 1439н “Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при генерализованной эпилепсии” [Electronic resource]. URL: <https://minzdrav.gov.ru/documents/8348-prikaz-ministerstva-zdravooohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-24-dekabrya-2012-g-1439n-ob-utverzhenii-standarta-pervichnoy-mediko-sanitarnoy-pomoschi-pri-generalizovannoy-epilepsii> (accessed: 30.05.2021).

456. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 1541н “Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при эпилепсии” [Electronicresource]. URL: <https://minzdrav.gov.ru/documents/8941-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-24-dekabrya-2012-g-1541n-ob-utverzhdanii-standarta-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-pri-epilepsii>.
457. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 05.07.2016 № 468н “Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при судорогах, эпилепсии, эпилептическом статусе” [Electronicresource]. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201607180038>.
458. Приказ Минздрава России от 10.12.2013 № 916н «О перечне видов высокотехнологичной медицинской помощи» [Electronicresource]. URL: <https://minjust.consultant.ru/documents/8516>.
459. Labiner D.M. et al. Essential services, personnel, and facilities in specialized epilepsy centers- Revised 2010 guidelines // *Epilepsia*. *Epilepsia*, 2010. Vol. 51, № 11. P. 2322–2333.
460. Benbadis S.R., Differential diagnosis of epilepsy: acritical review. *Epilepsy Behav* 15: 2009: 15–21
461. Wiglusz M.S., Landowski J, Michalak L, Cubala WJ. Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2016 May;58:97-101. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.03.003. Epub 2016 Apr 9. PMID: 27064829.
462. Котов А.С. Сбор анамнеза и осмотр у пациентов с эпилепсией. Клиническая лекция / А.С. Котов, К.В. Фирсов // *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. – 2019. – Т. 3. – № 7. – С. 4-7.
463. Наумова Г. И. Организация медицинской помощи пациентам с впервые развившимся судорожным припадком // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2009 (2): С. 37-41.
464. Yeshokumar AK, Coughlin A, Fastman J, Psaila K, Harmon M, Randell T, Schorr EM, Han H, Hoang H, Soudant C, Jette N. Seizures in autoimmune encephalitis-A systematic review and quantitative synthesis. *Epilepsia*. 2021 Feb;62(2):397-407.
465. Кочеткова О. Н. Нейроцистицеркоз: особенности клинико-патоморфологической картины, судорожного синдрома, современные методы диагностики и лечения / О.Н. Кочеткова, А.И. Кочетков // *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация*. – 2013. – № 2. – С. 110-115.
466. Еремин, А.О. Клинические особенности эпилепсии у пациентов с ВИЧ-инфекцией / А.О. Еремин, И.Н. Тихомирова // *Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области*. – 2016. – Т. 5. – № 4(15). – С. 27-29.
467. Фомина М.Ю., Щербук Ю.А., Воронин Е.Е., Рахманова А.Г. Особенности поражения нервной системы при перинатальной и парентеральной ВИЧ-инфекции / // *Медико-*

биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2009. – № 2. – С. 55-61.

468. Krumholz A. et al. Evidence-based guideline: Management of an unprovoked first seizure in adults // *Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins, 2015. Vol. 84, № 16. P. 1705–1713.

469. Koutroumanidis M. et al. The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force (Part 2). *EpilepticDisord*. 2017 Dec 1;19(4):385-437. doi: 10.1684/epd.2017.0952. PMID: 29350182.

470. Перепелова Е.М, Перепелов В.А, Меркулова М.С, Сеницын В.Е. Современные подходы к диагностике с помощью магнитно-резонансной томографии эпилептогенных и сопряженных с ними поражений головного мозга. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018; (спецвыпуск 1):4-11.

471. Wolf NI, Bast T, Surtees R. Epilepsy in inborn errors of metabolism. *EpilepticDisord*. 2005 Jun;7(2):67-81.

472. Tomson T, Battino D, Bromley R, Kochen S, Meador K, Pennell P, Thomas SV. Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epileptic Disord*. 2019 Dec 1;21(6):497-517.

473. French J.A. et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study // *Lancet*. Lancet Publishing Group, 2016. Vol. 388, № 10056. P. 2153–2163.

474. Muthaffar OY. Neurosciences (Riyadh) Treating epilepsy with options otherthan antiepileptic medications. 2020 Aug;25(4):253-261. doi: 10.17712/nsj.2020.4.20200010.

475. Клинические рекомендации по диагностике и лечению эпилепсии. В кн. *Детская неврология. Клинические рекомендации*. Выпуск1. Под редакцией В.И. Гузевой – Москва: ООО «МК»: 2014; стр.316-317.

476. Белоусова, Е. Д. Гормональная терапия синдрома Веста / Е. Д. Белоусова, И. В. Шулякова, Т. Г. Охупкина // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2016. – Т. 116. – № 9-2. – С. 61-66. – DOI 10.17116/jnevro20161169261-66

477. Haberlandt E, Weger C, Baumgartner Sigl S, et al. Adrenocorticotrophic hormone versus pulsatile dexamethasone in the treatment of infantile epilepsy syndromes. *PediatrNeurol*. 2010;42:21–7.

478. К.Ю. Мухин, А.С. Петрухин. Эпилептические синдромы. Диагностика и стандарты терапии (Справочное руководство), М.; 2005; стр.75.

479. Chiron C, Dumas C, Jambaqué I, Mumford J, Dulac O. Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis. *Epilepsy Res*. 1997 Jan; 26 (2): 389-95. doi: 10.1016/s0920-1211(96)01006-6. PMID: 9095401.

480. Silbergleit R., Durkalski V., Lowenstein D., Conwit R., Pancioli A., Palesch Y., Barsan W. for the NETT Investigators. Intramuscular versus Intravenous Therapy for Prehospital Status Epilepticus. *N Engl J Med* 2012; 366: 591-600 DOI: 10.1056/NEJMoa1107494.
481. Berg A.T., Testa F.M., Levy S.R. Complete remission in nonsyndromic childhood-onset epilepsy // *Ann. Neurol. Ann Neurol*, 2011. Vol. 70, № 4. P. 566–573.
482. Goellner E. et al. Timing of early and late seizure recurrence after temporal lobe epilepsy surgery // *Epilepsia. Epilepsia*, 2013. Vol. 54, № 11. P. 1933–1941.
483. Lindsten H., Stenlund H., Forsgren L. Remission of seizures in a population-based adult cohort with a newly diagnosed unprovoked epileptic seizure // *Epilepsia. Epilepsia*, 2001. Vol. 42, № 8. P. 1025–1030.
484. Blume W.T. et al. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: Report of the ILAE Task Force on classification and terminology // *Epilepsia. Epilepsia*, 2001. Vol. 42, № 9. P. 1212–1218.
485. Berg A.T. et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009 // *Epilepsia. Epilepsia*, 2010. Vol. 51, № 4. P. 676–685.
486. Zinchuk M, Kustov G, Pashnin E, et al. Validation of the Generalized Anxiety Disorder-7 (GAD-7) in Russian people with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2021; 123:108269.
487. Gaspard N., Hirsch L. J., Sculier Cl., Loddenkemper T., Baalen A. van, Lancrenon J., Emmery M., Specchio N., Farias-Moeller R., Wong N., Nabbout R. New-Onset Refractory Status Epilepticus – NORSE and Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome –FIRES: state of the art and perspectives. *Epilepsia*. 2018;1–8.
488. Prasad M, Krishnan PR, Sequeira R, Al-Roomi K. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 9:CD003723. doi:10.1002/14651858.CD003723.pub3.
489. Chamberlain JM, Okada P, Holsti M, Mahajan P, Brown KM, Vance C, Gonzalez V, Lichenstein R, Stanley R, Brousseau DC, Grubenhoff J, et al. Lorazepam vs diazepam for pediatric status epilepticus: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311(16):1652–60
490. Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, Conwit R, Pancioli A, Palesch Y, Barsan W, Investigators N. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *The New England journal of medicine*. 2012;366(7):591–600 .
491. McIntyre J, Robertson S, Norris E, Appleton R, Whitehouse WP, Phillips B, Martland T, Berry K, Collier J, Smith S, Choonara I. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9481):205–10.

492. Talukdar B, Chakrabarty B. Efficacy of buccal midazolam compared to intravenous diazepam in controlling convulsions in children: a randomized controlled trial. *Brain Dev.* 2009;31(10):744–9.
493. Scott RC, Besag FM, Neville BG. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial. *Lancet.* 1999;353(9153):623–6.
494. Mpimbaza A, Ndeezi G, Staedke S, Rosenthal PJ, Byarugaba J. Comparison of buccal midazolam with rectal diazepam in the treatment of prolonged seizures in ugandan children: a randomized clinical trial. *Pediatrics.* 2008;121(1):e58–64.
495. Trinka E, Höfler J, Zerbs A, Brigo F. Efficacy and safety of intravenous valproate for status epilepticus: a systematic review. *CNS Drugs* 2014;28:623-639
496. Agarwal P, Kumar N, Chandra R, Gupta G, Antony AR, Garg N. Randomized study of intravenous valproate and phenytoin in status epilepticus. *Seizure.* 2007;16(6):527–32
497. Malamiri RA, Ghaempanah M, Khosroshahi N, Nikkhah A, Bavarian B, Ashrafi MR. Efficacy and safety of intravenous sodium valproate versus phenobarbital in controlling convulsive status epilepticus and acute prolonged convulsive seizures in children: a randomised trial. *Eur J Paediatr Neurol.* 2012;16(5):536–41.
498. Mehta V, Singhi P, Singhi S. Intravenous sodium valproate versus diazepam infusion for the control of refractory status epilepticus in children: a randomized controlled trial. *J Child Neurol.* 2007;22(10):1191–7.
499. Hubert P., Parain D., Vallee L. Management of convulsive status epilepticus in infants and children. *Rev Neurol (Paris).* 2009 Apr;165(4):390-7.
500. Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the guideline committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr* 2016;16:48-61.
501. Trinka Eu., Höfler J., Leitingner M., Brigo F. Pharmacotherapy for Status Epilepticus *Drugs* (2015) 75:1499–1521.
502. Misra UK, Kalita J, Maurya PK. Levetiracetam versus lorazepam in status epilepticus: a randomized, open labeled pilot study. *J Neurol.* 2012;259(4):645–8
503. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the guideline committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr* 2016;16:48-61.
504. Zelano J, Kumlien E. Levetiracetam as alternative stage two antiepileptic drug in status epilepticus: a systematic review. *Seizure* 2012;21:233-236
505. Kima D., Jae-Moon Kima, Yong Won Chob , Kw Ik Yangc Dong Wook Kimd , Soon-Tae Lee Young Joo Nof , Jong-Geun Seog Jung-Ick Byunh Kyung Wook Kangi Keun Tae Kimb Antiepileptic Drug Therapy for Status Epilepticus *J Clin Neurol* 2021;17(1):11-19.

506. Vossler D. G., Bainbridge J. L., Boggs J. G., Novotny E. J., Loddenkemper T., Faught E., Amengual-Gual M., Fischer S. N., Gloss D. S., Olson D. M., Towne A. R., Naritoku D., Welty. T. E. Treatment of Refractory Convulsive Status Epilepticus: A Comprehensive Review by the American Epilepsy Society Treatments Committee. *Epilepsy Currents* 2020, Vol. 20(5) 245-264).
507. Santamarina E, González-Cuevas M, Toledo M, Jiménez M, Becerra JL, Quílez A, et al. Intravenous lacosamide (LCM) in status epilepticus (SE): weight-adjusted dose and efficacy. *Epilepsy Behav* 2018;84:93-98.
508. Ramsay RE, Sabharwal V, Khan F, Dave H, Kafai C, Shumate R, et al. Safety & pK of IV loading dose of lacosamide in the ICU. *Epilepsy Behav* 2015;49:340-342.
509. Shorvon S, Baulac M, Cross H, Trinka E, Walker M; Task Force on Status Epilepticus of the ILAE Commission for European Affairs. The drug treatment of status epilepticus in Europe: consensus document from a workshop at the first London Colloquium on Status Epilepticus. *Epilepsia* 2008;49:1277-1285.
510. Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain* 2011;134:2802-2818.
511. Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Mayer SA. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. *Epilepsia* 2002;43:146-153.
512. Rossetti AO, Milligan TA, Vulliémoz S, Michaelides C, Bertschi M, Lee JW. A randomized trial for the treatment of refractory status epilepticus. *Neurocrit Care* 2011;14:4-10.
513. Gomes D, Pimentel J, Bentes C, Aguiar de Sousa D, Antunes AP, Alvarez A, et al. Consensus protocol for the treatment of super-refractory status epilepticus. *Acta Med Port* 2018;31:598-605.
514. Fung LW, Yam KM, Yau M. LY. Ketamine use for super-refractory status epilepticus in children. *Hong Kong Med J* 2020 Dec;26(6):549–50.
515. Rosati A, L'Erario M, Ilvento L, Cecchi C, Pisano T, Mirabile L, et al. Efficacy and safety of ketamine in refractory status epilepticus in children. *Neurology* 2012;79:2355-2358.
516. Kramer U, Chi C-S, Lin K-L, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): pathogenesis, treatment, and outcome: a multicenter study on 77 children. *Epilepsia*. 2011;52:1956–65.
517. Hirsch LJ, Gaspard N, van Baalen A, et al. Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions. *Epilepsia*. 2018. <https://doi.org/10.1111/epi.14016>.
518. Khawaja AM, DeWolfe JL, Miller DW, Szaflarski JP. New-onset refractory status epilepticus (NORSE)—the potential role for immunotherapy. *Epilepsy Behav*. 2015;47:17–23.

519. Zeiler F.A., Matuszczak M., Teitebaum J., Kazina C.J., Gillman L.M.. Plasmapheresis for refractory status epilepticus Part I: a scoping systematic review of adult literature. *Seizures*, 2016 43:14-22.
520. Zeiler F.A., Matuszczak M., Teitebaum J., Kazina C.J., Gillman L.M. Plasmapheresis for refractory status epilepticus Part II: a scoping systematic review of pediatric literature. *Seizures*, 2016 43:61-68..
521. Zeiler F A, Zeiler K J , Teitelbaum J , Gillman L M , West M. VNS for refractory status/Epilepsy Res 2015 May;112:100-13.
522. Dibue-Adjei M, Brigo Fr., Yamamoto T., Vonck Kr., Trinka Eu.. Vagus nerve stimulation in refractory and super-refractory status epilepticus e A systematic review/ *Brain Stimulation* 12 (2019) 1101e1110.
523. O'Connor SE , Ream MA, Richardson C, Mikati MA, Trescher WH, Byler DL et al. The ketogenic diet for the treatment of pediatric status epilepticus *Pediatr Neurol*. 2014 Jan;50(1):101-3.
524. Lai-wah Eva Fung The ketogenic diet for the treatment of pediatric status epilepticus *Pediatr Neurol*. 2014 Aug;51(2):e7. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.03.016.
525. Barkovich A.J., Guerrini R., Kuznetsk RI. et al. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012 // *Brain*. – 2012.- V.135.- P. 1348 – 1369.
526. Pearl P.L. Inherited metabolic epilepsies: the top 10 diagnoses you cannot afford to miss. // In: *Inherited metabolic epilepsies* / Eds. P.L. Pearl. – 2013. – DemosMedical, N.Y. – P.1-13.
527. Hauser W.A. Epidemiology of epilepsy in children. // In: Eds.: J.M. Pellock, D.R. Nordli, Sankar R., Wheless J.W. / *Pellock's Pediatric Epilepsy. Diagnosis and their Therapy*, 4th edition – DemosMedical, USA. – 2017. – P. 177 – 205.
528. Hsu WW et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of perampanel in the treatment of partial-onset epilepsy. *CNS Drugs*. 2013 Oct; 27(10):817-27. doi: 10.1007/s40263-013-0091-9. Erratum in: *CNS Drugs*. 2013 Dec;27(12):1143. PMID: 23918722; PMCID: PMC3784051. •
529. Steinhoff BJ et al. Efficacy and safety of adjunctive perampanel for the treatment of refractory partial seizures: a pooled analysis of three phase III studies. *Epilepsia*. 2013 Aug;54(8):1481-9. doi: 10.1111/epi.12212. Epub 2013 May 10. PMID: 23663001.
530. O'Callaghan FJ, Edwards SW, Alber FD, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, Likeman M, Lux AL, Mackay M, Mallick AA, Newton RW, Nolan M, Pressler R, Rating D, Schmitt B, Verity CM, Osborne JP; participating investigators. Safety and effectiveness of hormonal treatment versus hormonal treatment with vigabatrin for infantile spasms (ICISS): a randomised, multicentre, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2017 Jan;16(1):33-42. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30294-0. Epub 2016 Nov 10. PMID: 27838190.

531. Chellamuthu P, Sharma S, Jain P, Kaushik JS, Seth A, Aneja S. High dose (4 mg/kg/day) versus usual dose (2 mg/kg/day) oral prednisolone for treatment of infantile spasms: an open-label, randomized controlled trial. *Epilepsy Res.* 2014 Oct;108(8):1378-84. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2014.06.019. Epub 2014 Jul 5. PMID: 25048310.
532. Gaspard N, Hirsch LJ, Sculier C, Loddenkemper T, van Baalen A, Lancrenon J, Emmery M, Specchio N, Farias-Moeller R, Wong N, Nabbout R. New-onset refractory status epilepticus (NORSE) and febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): State of the art and perspectives. *Epilepsia.* 2018 Apr;59(4):745-752. doi: 10.1111/epi.14022. Epub 2018 Feb 24. PMID: 29476535.
533. van Engelen B. G. M. et al. Immunoglobulin treatment in epilepsy, a review of the literature //Epilepsy research. – 1994. – T. 19. – №. 3. – С. 181-190.
534. Бембеева Р.Ц., Заваденко Н.Н. Внутривенные иммуноглобулины в терапии аутоиммунных заболеваний нервной системы у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015;115(8):83-93.
535. Sourbron J. et al. Ketogenic diet for the treatment of pediatric epilepsy: review and meta-analysis //Child's Nervous System. – 2020. – T. 36. – №. 6. – С. 1099-1109.
536. Zi-yu Zhao, Hong-ying Wang, Bin Wen, Zhi-bo Yang, Kang Feng, Jing-chun Fan. A Comparison of Midazolam, Lorazepam, and Diazepam for the Treatment of Status Epilepticus in Children: A Network Meta-analysis. *Journal of Child Neurology.* 2017, 1-15;
537. Prasad M, Krishnan PR, Sequeira R, Al-Roomi K. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 9. Art. No.: CD003723. DOI: 10.1002/14651858.CD003723.pub3).
538. D. G. Vossler, J. L. Bainbridge, J. G. Boggs, E. J. Novotny, T. Loddenkemper, E. Faught, M. Amengual-Gual, S. N. Fischer, D. S. Gloss, D. M. Olson, A. R. Towne, D. Naritoku, T. E. Welty. Treatment of Refractory Convulsive Status Epilepticus: A Comprehensive Review by the American Epilepsy Society Treatments Committee. *Epilepsy Currents* 2020, Vol. 20(5) 245-264.
539. D.G. Vossler, J.L. Bainbridge, J.G. Boggs, E.J. Novotny, T.Loddenkemper, E. Faught, M. Amengual-Gual, S.N. Fischer, D.S. Gloss, D.M. Olson, A.R. Towne, D. Naritoku, T. E. Welty. Treatment of Refractory Convulsive Status Epilepticus: A Comprehensive Review by the American Epilepsy Society Treatments Committee. *Epilepsy Currents* 2020, Vol. 20(5) 245-264;
540. Daeyoung Kima, Jae-Moon Kima Yong Won Chob, Kwang Ik Yangc Dong Wook Kimd, Soon-Tae Lee Young Joo Nof, Jong-Geun Seog Jung-Ick Byunh Kyung Wook Kangi Keun Tae Kimb. Antiepileptic Drug Therapy for Status Epilepticus. *J Clin Neurol* 2021;17(1):11-19.
541. Cetin Okuyaz, Kürşad Aydın, Kivilcim Gücüyener, Ayşe Serdaroğlu. Treatment of electrical status epilepticus during slow-wave sleep with high-dose corticosteroid. *Pediatr Neurol.* 2005 Jan;32(1):64-7; B.

542. van den Munckhof, Al. Arzimanoglou, E. Perucca, H. C. van Teeseling, F. S. S. Leijten, K. P. J. Braun, Fl. E. Jansen. Corticosteroids versus clobazam in epileptic encephalopathy with ESES: a European multicentre randomised controlled clinical trial (RESCUE ESES*) *Trials* 2020 Nov 23;21(1):957.
543. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным с сахарным диабетом»/ под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. 2021; 24(S1): С 70-71.
544. Клинические рекомендации по сердечно-легочной реанимации у детей. Российский национальный Совет по реанимации. Объединение детских анестезиологов реаниматологов. 2014г)
545. Shpak AA, Guekht AB, Druzhkova TA, Rider FK, Gulyaeva NV. Brain-derived neurotrophic factor in blood serum and lacrimal fluid of patients with focal epilepsy. *Epilepsy Res.* 2021 Oct; 176:106707. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2021.106707. Epub 2021 Jun 29. PMID: 34225232.
546. Международная классификация болезней (10 пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Санкт-Петербург, 1994; 300 с.
547. Базилевич С.Н., Прокудин М.Ю., Аверьянов Д.А., Дыскин Д.Е. Эпилептический статус: реальность 2021 // Известия Российской Военно-медицинской академии. - 2021. - Т. 40. - №4. - С. 59-68. doi: 10.17816/rmmar83623
548. M. Ngampoopun, P. Suwanpakdee, N. Jaisupa, Ch. Nabangchang. Effectiveness and Adverse Effect of Intravenous Lacosamide in Nonconvulsive Status Epilepticus and Acute Repetitive Seizures in Children. *Neurol Res Int.* 2018 Jun 10;2018:8432859.
doi: 10.1155/2018/8432859. eCollection 2018.
549. Arkilo D., Gustafson M., Ritter F. J. Clinical experience of intravenous lacosamide in infants and young children. *European Journal of Paediatric Neurology.* 2016;20(2):212–217. doi: 10.1016/j.ejpn.2015.12.013
550. Northam R.S., Hernandez A.W., Litzinger M.J., Minecan D.N., Glauser T.A., Mangat S., Zheng C., Souppart C., Sturm Y. Oxcarbazepine in infants and young children with partial seizures. Oxcarbazepine in infants and young children with partial seizures. *Pediatr Neurol.* 2005 Nov;33(5):337-44. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2005.05.011. PMID: 16243221.
551. Elterman R., Glauser T.A., Wyllie E., et al, and the Topiramate YP Study Group: A double blind, randomized trial of topiramate as adjunctive therapy for partial-onset seizures in children. *Neurology* 1999; 52:1338–1344.
552. de la Rosa J. S. O. et al. Efficacy of lacosamide in children and adolescents with drug-resistant epilepsy and refractory status epilepticus: A systematic review // *Seizure.* – 2018. – Т. 56. – С. 34-40.

553. Yorns Jr W. R. et al. Efficacy of lacosamide as adjunctive therapy in children with refractory epilepsy //Journal of child neurology. – 2014. – T. 29. – №. 1. – C. 23-27.
554. Verhelst H. et al. Steroids in intractable childhood epilepsy: clinical experience and review of the literature //Seizure. – 2005. – T. 14. – №. 6. – C. 412-421.
555. Kurian M., Korff C. M. Steroids in pediatric epilepsy: infantile spasms and beyond //Epileptologie. – 2011. – T. 28. – №. 1. – C. 15-20.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Айвазян Сергей Оганесович, к.м.н, доцент кафедры неврологии детского возраста ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава РФ, ведущий научный сотрудник Научно-практического центра медицинской помощи детям ДЗМ.

Акжигитов Ренат Гайясович, к.м.н., заместитель директора ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр имени З.П. Соловьева» Департамента здравоохранения города Москвы.

Алферова Вера Вадимовна, д.м.н., главный научный сотрудник кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, член президиума Всероссийского общества неврологов.

Бадалян Оганес Левонович, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Базилевич Сергей Николаевич, к.м.н., доцент кафедры и клиники нервных болезней им. М.И. Аствацатурова ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Батышева Татьяна Тимофеевна, д.м.н., профессор, Главный внештатный детский специалист невролог, Директор ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии ДЗМ».

Белкин Андрей Августович, д.м.н., профессор кафедры физической и реабилитационной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Уральский государственный медицинский университет" Министерства

здравоохранения Российской Федерации, директор ООО «Клинический институт мозга», профессор, главный внештатный специалист УрФО РФ по медицинской реабилитации.

Белоусова Елена Дмитриевна, д.м.н., профессор ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая отделом психоневрологии и эпилептологии ОСП Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева.

Бурд Сергей Георгиевич, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Власов Павел Николаевич, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации, член президиума Всероссийского общества неврологов.

Гехт Алла Борисовна, д.м.н., профессор, директор ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр имени З.П. Соловьева» Департамента здравоохранения города Москвы, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, вице-президент Международной противозепилептической лиги, ученый секретарь Всероссийского общества неврологов.

Григорьева Елена Владимировна, д.м.н., ассистент кафедры лучевой диагностики, заведующая отделением лучевой диагностики КМЦ ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Гузева Валентина Ивановна, д.м.н., профессор, член-корреспондент Российской Академии Естествознания, заведующая кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный детский специалист Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Гузева Виктория Валентиновна, д.м.н., доцент, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Гузева Оксана Валентиновна, д.м.н., доцент, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Гуляева Наталия Валерьевна, д.б.н., профессор, заведующий лабораторией функциональной биохимии нервной системы Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, заведующая отделом изучения нейробиологических механизмов пограничных психических расстройств ГБУЗ НПЦ им. З.П.Соловьева ДЗМ.

Гусев Евгений Иванович, д.м.н., академик РАН, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, президент Национальной Ассоциации по борьбе с инсультом, Председатель Правления Всероссийского общества неврологов.

Дадали Елена Леонидовна, д.м.н., профессор, заведующая Научно-консультативным отделением ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова».

Дмитренко Диана Викторовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, руководитель неврологического центра университетской клиники ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого.

Дмитриев Александр Борисович, к.м.н., заведующий нейрохирургическим отделением № 5 ФГБУ "Федеральный центр нейрохирургии" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Федерации.

Ермоленко Наталия Александровна, д.м.н., зав. кафедрой неврологии ФГОУ ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, главный детский невролог департамента здравоохранения Воронежской области, заведующая неврологическим отделением БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1».

Жидкова Ирина Александровна, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации, член президиума Всероссийского общества неврологов.

Журавлев Дмитрий Викторович, к.м.н., научный сотрудник ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр имени З.П. Соловьева» Департамента здравоохранения города Москвы.

Заваденко Николай Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии медицинской генетики имени академика Л.О. Бадаляна педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Зинчук Михаил Сергеевич, к.м.н., ведущий научный сотрудник ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр имени З.П. Соловьева» Департамента здравоохранения города Москвы.

Иванова Галина Евгеньевна, д.м.н., профессор, главный специалист по медицинской реабилитации Министерства здравоохранения Российской Федерацией, заведующая кафедрой медицинской реабилитации ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель президиума Общероссийской общественной организации содействия развитию медицинской реабилитологии «Союз реабилитологов России», руководитель НИЦ медицинской реабилитации ФГУ ФЦМН ФМБА России

Каймовский Игорь Леопольдович, к.м.н., заведующий Межотделением пароксизмальных состояний ГКБ им В.М.Буянова, ведущий научный сотрудник ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр имени З.П. Соловьева» Департамента здравоохранения города Москвы.

Карлов Владимир Алексеевич, д.м.н., член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ, профессор кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации, президент Российской противоэпилептической лиги.

Ковалева Ирина Юрьевна, к.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Комольцев Илья Геральдович, невролог, научный сотрудник ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр имени З.П. Соловьева» Департамента здравоохранения города Москвы.

Крылов Владимир Викторович, д.м.н., академик РАН, главный внештатный специалист по нейрохирургии Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой нейрохирургии и нейрореанимации Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова.

Кустов Георгий Владимирович, психиатр, научный сотрудник ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр имени З.П. Соловьева» Департамента здравоохранения города Москвы.

Куцев Сергей Иванович – д.м.н., член-корреспондент РАН, директор ФГБНУ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, заведующий кафедрой молекулярной и клеточной генетики ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный специалист по медицинской

генетике Минздрава России, председатель Этического Комитета Минздрава России, президент Ассоциации медицинских генетиков России.

Лебедева Анна Валерьяновна, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, член президиума Всероссийского общества неврологов.

Литвиненко Игорь Вячеславович, д.м.н., профессор, главный невролог Министерства обороны Российской Федерации, начальник кафедры и клиники нервных болезней им. М.И. Аствацатурова ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Мартынов Михаил Юрьевич, д.м.н., член-корреспондент РАН, главный внештатный специалист по неврологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, учёный секретарь Всероссийского общества неврологов, член правления Национальной ассоциации по борьбе с инсультом.

Мельникова Елена Валентиновна, д.м.н., заместитель главного врача - руководитель регионального сосудистого центра Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения "Городская больница № 26", профессор кафедры физических методов лечения и спортивной медицины факультета послевузовского образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», заведующая кафедрой клинической медицины и медицинской реабилитации Частного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», главный внештатный специалист СЗФО РФ по медицинской реабилитации член Президиума общероссийской общественной организации содействия развитию медицинской реабилитологии «Союз реабилитологов России»

Михайлов Владимир Алексеевич, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, научный руководитель отделения интегративной терапии больных психоневрологического профиля и отделения экзогенно-органических расстройств и эпилепсии ФГБУ Национального

медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Мишина Ирина Алексеевна, к.м.н., старший научный сотрудник Научно-консультативного отделения ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова».

Можейко Елена Юрьевна, д.м.н., профессор, главный специалист по медицинской реабилитации Красноярска, зав. кафедрой медицинской реабилитации Крас ГМУ.

Мухин Константин Юрьевич, д.м.н., профессор, руководитель Института Детской Неврологии и Эпилепсии им. Свт. Луки и Института Детской и Взрослой Неврологии и Эпилепсии им. Свт. Луки.

Невзорова Диана Владимировна, к.м.н., главный врач ГКУЗ «Хоспис № 1 им. В.В. Миллионщиковой» Департамента здравоохранения города Москвы, главный внештатный специалист по паллиативной помощи Минздрава России.

Одинак Мирослав Михайлович, д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор кафедры и клиники нервных болезней им. М.И. Аствацатурова ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Охрим Инна Владимировна, к.м.н, доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Павлов Николай Александрович, к.м.н., ведущий научный сотрудник кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, член президиума Всероссийского общества неврологов.

Пашнин Евгений Вячеславович, психиатр, научный сотрудник ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр имени З.П. Соловьева» Департамента здравоохранения города Москвы.

Петрухин Андрей Сергеевич, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, член Президиума Всероссийского общества неврологов, президент Объединения врачей-эпилептологов и пациентов.

Полевиченко Елена Владимировна, д.м.н., профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный детский специалист по паллиативной помощи Минздрава России.

Прокопенко Семен Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней КрасГМУ, главный нейрореабилитолог СФО, научный руководитель службы неврологии и нейрореабилитации ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России.

Прокудин Михаил Юрьевич, к.м.н., преподаватель кафедры и клиники нервных болезней им. М.И. Аствацатурова ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Рачин Андрей Петрович, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, зав. отделом нейрореабилитации и клинической психологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ридер Флора Кирилловна, к.м.н., ведущий научный сотрудник ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр имени З.П. Соловьева» Департамента здравоохранения города Москвы.

Рудакова Ирина Геннадьевна, д.м.н., профессор кафедры неврологии ГБУЗ МО "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского", заслуженный работник здравоохранения МО.

Сивакова Наталия Александровна - кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лечения больных с экзогенно-органическими расстройствами и эпилепсией ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Синкин Михаил Владимирович, к.м.н., старший научный сотрудник, руководитель группы нейрофизиологии НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского, заведующий лабораторией инвазивных нейроинтерфейсов ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Супонева Наталья Александровна, д.м.н., профессор РАН, член-корреспондент РАН, заведующая отделением нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН РАН РФ.

Талыпов Александр Эрнестович, врач-нейрохирург, д.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского.

Трифонов Игорь Сергеевич, к.м.н., врач-нейрохирург Университетской клиники ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент кафедры нейрохирургии и нейрореанимации ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Федермессер Анна Константиновна, руководитель ГБУЗ «Московский многопрофильный центр паллиативной помощи ДЗМ».

Фесюн Анатолий Дмитриевич, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Хатькова Светлана Евгеньевна, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист-невролог, заведующая отделением медицинской реабилитации взрослых с нарушениями функции центральной и периферической нервной системы НМИЦ ЛРЦ МЗ РФ.

Холин Алексей Александрович, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики имени академика Бадаляна Л.О. педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Шарков Артем Алексеевич, врач-невролог, научный сотрудник «Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Щедеркина Инна Олеговна, к.м.н., руководитель Центра по лечению цереброваскулярной патологии у детей и подростков ГБУЗ «Московская ДГКБ ДЗМ».

Якунина Ольга Николаевна – кандидат психологических наук, старший научный сотрудник отделения лечения больных с экзогенно-органическими расстройствами и эпилепсией ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Все члены рабочей группы заявили об отсутствии финансовой или нематериальной заинтересованности по теме разработанных клинических рекомендаций. Член(ы) рабочей группы, сообщившие об обстоятельствах, которые могут повлечь за собой конфликт интересов, был(и) исключен(ы) из обсуждения разделов, связанных с областью конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи: неврологи, педиатры, терапевты, психиатры, генетики, нейрохирурги, анестезиологи-реаниматологи, врачи функциональной диагностики, лучевой диагностики.
2. Студенты медицинских ВУЗов, ординаторы, аспиранты.

Таблица П1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица П2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица П 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года или при появлении новой информации о тактике ведения пациентов с данным заболеванием. Решение об обновлении принимает МЗ РФ на основе предложений, представленных медицинскими некоммерческими профессиональными организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

1. Основные нормативно-правовые акты, регулирующие оказание паллиативной медицинской помощи:

· Федеральный закон "О внесении изменений в Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам оказания паллиативной медицинской помощи" от 06.03.2019 № 18-ФЗ.

· Приказ Минздрава России № 345н, Минтруда России от 31.05.2019 № 372н «Об утверждении положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья».

· Приказ Минздрава России № 348н от 31 мая 2019 года «Об утверждении перечня медицинских изделий, предназначенных для поддержания органов и систем организма человека, предоставляемых для использования на дому».

· Приказ Минздрава России № 505н от 10 июля 2019 года «Об утверждении Порядка передачи от медицинской организации пациенту (его законному представителю) медицинских изделий, предназначенных для поддержания функций органов и систем организма человека, для использования на дому при оказании паллиативной медицинской помощи».

· Приказ МЗ РФ № 831 от 3 октября 2019 года «Об утверждении ведомственной целевой программы «Развитие системы оказания паллиативной медицинской помощи».

2. Инструкция по применению мидазолама.

3. Инструкция по применению диазепама.

4. Основные механизмы действия и способы применения противосудорожных препаратов.

Следует учитывать, что у новых и новейших противосудорожных препаратов инструкции к применению могут обновляться по показаниям, побочным эффектам, дозам и возрастным периодам.

Бензобарбитал **

Механизм действия. Усиливает тормозные ГАМК-ергические влияния в центральной нервной системе, особенно в таламусе, восходящей активирующей ретикулярной формации ствола

головного мозга на уровне вставочных нейронов. Блокада натриевых каналов мембраны нервных волокон.

Способ применения и дозы.

Рекомендован детям старше 6 лет и взрослым.

Детям 7 - 10 лет - по 50 - 100 мг на прием (150 - 300 мг/сут), 11 - 14 лет - по 100 мг на прием (300 - 400 мг/сут). *Максимальные дозы* для детей (старшего возраста): разовая - 150 мг, суточная - 450 мг.

Взрослым: перорально начиная с 100 мг в вечернее время. Увеличение дозы возможно через 3 дня на 100 мг до достижения клинического эффекта. Средняя суточная доза составляет — 300 - 600 мг в сутки в 3 приема.

Бриварацетам**

Рекомендован подросткам с 16 лет и взрослым пациентам.

Механизм действия. Обратимый и селективный лиганд для синаптических пузырьков 2А (SV2A) в головном мозге. Хотя точная роль данного белка неизвестна, было показано, что он модулирует экзоцитоз нейротрансмиттеров. Имеет в 25 раз более высокую аффинность, чем левитерацетам.

Способ применения и дозы. Внутрь, не разжевывая, запивая водой, независимо от приема пищи. Рекомендуемая начальная доза составляет 50 мг/сутки или 100 мг/сутки по решению лечащего врача, исходя из требуемого противосудорожного эффекта и потенциального побочного действия. Суточная доза делится поровну на два приема утром и вечером. В зависимости от индивидуального ответа и переносимости, доза может быть изменена в пределах от 50 мг/сутки до 200 мг/сутки.

Вальпроевая кислота**

Механизм действия. Вальпроевая кислота** ингибирует вольтаж-зависимые натриевые каналы, блокирует кальциевые каналы Т-типа, а также воздействует на ГАМК-ергическую систему. Полагают, что вальпроевая кислота** ингибирует ГАМК-трансаминазу (фермент, расщепляющий ГАМК) и повышает активность декарбоксилазы глутаминовой кислоты (фермент, участвующий в синтезе ГАМК). Вальпроевая кислота увеличивает вызванное ГАМК постсинаптическое ингибирование.

Способ применения и дозы.

Способ применения и режим дозирования конкретного препарата зависят от его формы выпуска и других факторов. Пролонгированные формы применяются 2 раза в сутки; непролонгированные формы – 3 раза в сутки.

У детей, которые не могут глотать таблетки, целесообразно применение специальных лекарственных форм вальпроевой кислоты** (капель, сиропа, микрогранул). У пациентов любого возраста целесообразен прием вальпроевой кислоты** в виде лекарственных форм пролонгированного действия, что улучшает переносимость и дает дополнительный противосудорожный эффект.

Для приема внутрь у детей с массой тела более 25 кг начальная доза составляет 10 - 15 мг/кг/сут. Затем дозу постепенно увеличивают на 200 мг/сут с интервалом 3 - 4 дня до достижения клинического эффекта. Средняя суточная доза составляет 20 - 30 мг/кг.

Для детей с массой тела менее 25 кг и новорожденных средняя суточная доза составляет 20 - 30 мг/кг.

Для взрослых: внутрь начиная с 300 - 500 мг/сутки (в два приема) с постепенным увеличением на 250 - 300 мг/неделю до достижения поддерживающей дозы 600 - 3000 мг/сутки. Терапевтическая концентрация в плазме крови — 50 - 150 мкг/мл.

Вальпроевая кислота** ингибирует микросомальные ферменты (цитохромы) печени, поэтому ее применение вызывает увеличение концентрации в крови других ПЭП (фенобарбитала**, ламотриджина, карбамазепина**).

Габапентин

Механизм действия. Ингибирует потенциал-зависимые кальциевые каналы связываясь с альфа-2-дельта субъединицей данного канала, вызывая снижение выброса нейротрансмиттера.

Способ применения и дозы.

Для взрослых и детей с 12 лет: терапию можно начинать с дозы по 300 мг 3 раза в сутки в 1-й день или увеличивать постепенно до 900 мг/сут по схеме: 300 мг 1 раз в сут. – 1 день, 300 мг x 2 раза в сут. – 2-й день, далее 300 мг x 3р в сут. Эффективная среднетерапевтическая доза 900 – 2400 мг/сут. Максимальная доза 3600 мг/сут.

Диазепам

Механизм действия. Относится к группе производных бензодиазепина. Механизм действия диазепама тесно связан с тормозным эндогенным нейромедиатором гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК) и рецептором ГАМКА. Диазепам усиливает тормозное влияние ГАМК-

ергических нейронов в ЦНС, стимулирует бензодиазепиновые рецепторы, усиливает пресинаптическое торможение.

Диазепам (раствор ректальный) предназначен для лечения продолжительных (более 2 - 3 минут) острых судорожных приступов при эпилепсии у младенцев с 6 месяцев, детей грудного, дошкольного, младшего школьного возраста и подростков (до 18 лет).

Способ применения и дозы.

Ректально. Содержимое одной микроклизмы должно быть введено полностью за одно применение. Доза диазепама подбирается индивидуально в зависимости от состояния пациента, его возраста, массы тела, вида и тяжести заболевания. Детям с массой тела менее 15 кг назначают 5 мг; детям с массой тела более 15 кг – 10 мг. Максимальный эффект развивается через 11 - 23 минуты. При введении высоких доз необходим тщательный медицинский контроль и мониторинг состояния пациента. Если приступ не купировался в течение 10 минут после применения диазепама, необходимо обратиться за экстренной медицинской помощью и передать пустой тюбик врачу, чтобы предоставить ему информацию о дозе, полученной пациентом.

Диазепам ** (раствор для внутривенного и внутримышечного введения).

Взрослым при эпилептическом статусе назначают в/м или в/в по 10-20 мг. При необходимости дозу повторяют через 3 - 4 часа.

Детям назначают после 5-й недели жизни в/в медленно по 0,1 – 0,3 мг/кг массы тела до максимальной дозы 5 мг. При необходимости инъекцию повторяют через 2-4 часа в зависимости от клинической ситуации.

Детям от 5 лет и старше по 1 мг в/в медленно каждые 2 - 5 мин до максимальной дозы 10 мг. При необходимости лечение можно повторить через 2 - 4 часа.

Зонисамид

Механизм действия. Блокатор потенциал-зависимых натриевых каналов, ингибитор кальциевых каналов Т-типа, блокирует карбоангидразу.

Показания: Монотерапия у взрослых пациентов с парциальными эпилептическими приступами с вторичной генерализацией или без, с впервые диагностированной эпилепсией. В составе дополнительной терапии у взрослых, подростков и детей с 6 лет с парциальными эпилептическими приступами с вторичной генерализацией или без.

Способ применения и дозы.

Внутрь, запивая водой, вне зависимости от приема пищи. Доза препарата подбирается с учетом лечебного эффекта.

Взрослые пациенты. Эффективной является суточная доза 300-500 мг. Для монотерапии: начальная доза 100 мг/сут однократно. Увеличение на 100 мг с двухнедельным интервалом до максимальной рекомендованной дозы 500 мг. Для дополнительной терапии: начальная доза - 50 мг/сут, разделенные на два приема. На 2 - 3-й неделе можно увеличить дозу до 100 мг/сут. Далее увеличение не более, чем на 100 мг каждые 7 дней (для пациентов, принимающих индукторы ферментов печени) и на 100 мг каждые 2 недели (для пациентов, не принимающих индукторы ферментов печени, пациентов с почечной или печеночной недостаточностью) до максимальной рекомендованной дозы 500 мг в день.

Подростки и дети с 6 лет. Начальная доза 1 мг/кг в сутки (однократно) с увеличением дозы на 1 мг/кг с недельными интервалами при сопутствующем приеме индукторов ферментов печени. И с шагом 1 мг/кг с двухнедельными интервалами при отсутствии приема индукторов ферментов печени. Доза препарата подбирается с учетом клинического эффекта.

Карбамазепин **

Механизм действия. Блокатор потенциалзависимых натриевых каналов.

Способ применения и дозы.

Рекомендован к применению для взрослых и детей от 3 лет в виде таблеток.

Для взрослых стартовая доза составляет 100 - 200 мг/сут внутрь в 1 - 2 приема с постепенным увеличением на 200 мг/неделю до достижения поддерживающей дозы 600 - 1200 мг/сутки. Максимальная доза — 1600 мг/сутки. Терапевтическая концентрация в плазме крови — 4 - 12 мкг/мл. Частота приема — 3 раза в сутки. Целесообразно применение ретардных форм 1 - 2 раза в сутки.

Детям старше 3-х лет — начальная доза 100 мг/сут, с постепенным повышением на 100 мг каждую неделю. Поддерживающие дозы 10 - 20 мг/кг в сут (в несколько приемов).

Детям 4 - 5 лет — 200 - 400 мг/сут. в 1-2 приема.

Детям 6 - 10 лет — 400 - 600 мг/сут в 2 - 3 приема.

Детям 11 - 15 лет — 600 - 1000 мг/сут в 2 - 3 приема.

Подросткам старше 15 лет — 800 – 1200 мг/сут в 2 - 3 приема (как для взрослых).

Клоназепам **

Механизм действия. Усиливает ингибирующее действие ГАМК.

Способ применения и дозы.

Рекомендован к применению для взрослых и детей от 3 лет в виде таблеток.

Взрослые.

Начальная доза должна быть не более 1,5 мг/сут., разделенная на 3 приема (0,5 мг 3 раза в день) внутрь. Дозу необходимо постепенно увеличивать на 0,5 – 1 мг через каждые 3 дня. Поддерживающая доза устанавливается индивидуально для каждого пациента в зависимости от клинического эффекта (4 - 8 мг/сут в 3 - 4 приема). Максимальная суточная доза — 20 мг/сут.

Дети 3 - 5 лет.

Начальная доза 0,25 мг/сут. Поддерживающая доза 1 - 3 мг/сут.

Дети 6 - 12 лет.

Начальная доза 0,5 мг/сут. Поддерживающая доза 3 - 6 мг/сут. Максимальная суточная доза для детей составляет 0,2 мг/кг/сут.

Пациенты пожилого возраста.

Начальная доза должна быть не более 0,5 мг/сут.

Клобазам.

Механизм действия.

Производное бензодиазепина. Усиливает ингибирующее действие ГАМК.

Рекомендован в качестве дополнительной терапии для пациентов с эпилепсией, не достигших ремиссии на терапии одним или более ПЭП.

Способ применения и дозы.

Внутри в виде таблеток для взрослых и детей старше 3-х лет, вне зависимости от приема пищи, целиком, либо измельчив и смешав с яблочным пюре. Таблетка 10 мг может быть разделена на равные половинки по 5 мг каждая. При лечении эпилепсии рекомендуемая начальная доза составляет 20 - 30 мг/сут. При необходимости дозу можно увеличить до 60 мг/сут.

Детский возраст до 6 лет.

У детей лечение следует начинать с минимальной дозы 5 мг/сут; поддерживающая доза составляет 0,3 - 1 мг/кг массы тела в сутки. На сегодняшний день не существует лекарственной формы препарата для безопасного и точного его дозирования при лечении детей младше 6 лет, в связи с чем невозможно дать рекомендации в отношении дозы препарата, которую можно применять у детей данной возрастной категории.

Лакосамид**

Лекарственные формы: таблетки, раствор для приема внутрь, раствор для инфузий.

Механизм действия. Избирательно усиливает медленную инактивацию потенциалзависимых натриевых каналов, что ведет к стабилизации гипервозбудимых мембран нейронов.

Способ применения и дозы.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой для приема внутрь (50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг).
Рекомендованы для взрослых и подростков с эпилепсией с 16 лет.

Внутрь в 2 приема — утром и вечером, вне зависимости от времени приема пищи. Стартовая доза составляет 50 мг 2 раза в день. Через 1 нед дозу увеличивают до 100 мг 2 раза в день. С учетом эффективности и переносимости поддерживающую дозу можно увеличить до 150 мг 2 раза в день на 3-й неделе, до 400 мг/день (200 мг 2 раза в день) с 4-й недели. Максимальная рекомендуемая доза 600 мг/с (для монотерапии).

Раствор для приема внутрь.

Рекомендован для приема внутрь взрослым, подросткам и детям 4 лет и старше как в монотерапии, так и в дополнительной терапии эпилепсии. Суточную дозу делят на 2 приема — обычно утром и вечером, вне зависимости от приема пищи.

Подростки и дети с массой тела 50 кг и выше, а также взрослые.

Монотерапия. Рекомендуемая начальная доза составляет 50 мг 2 раза в день с последующим увеличением до начальной терапевтической дозы 100 мг 2 раза в день по истечении первой недели лечения. В зависимости от ответа и переносимости, поддерживающая доза может быть увеличена на 100 мг/сут (50 мг x 2р в день) с интервалами в неделю. Максимальная суточная поддерживающая доза 600 мг/сут (300 мг x 2р в день).

Дополнительная терапия. Рекомендуемая начальная доза составляет 50 мг 2 раза в день с последующим увеличением до начальной терапевтической дозы 100 мг 2 раза в день по истечении первой недели лечения. В зависимости от ответа и переносимости, доза может быть увеличена на 100 мг/сут (50 мг x 2р в день) с интервалами в неделю. Рекомендуемая максимальная суточная поддерживающая доза 400 мг/сут (200 мг x 2р в день).

Дети (старше 4 лет) и подростки с массой тела до 50 кг. Доза определяется на основании массы тела. Поэтому рекомендуется начинать лечение с раствора для приема внутрь, а затем переходить на таблетки (по желанию). При назначении раствора для приема внутрь дозу следует выражать в объемных (мл), а не в весовых единицах (мг).

Монотерапия. Рекомендуемая начальная доза составляет 2 мг/кг/сут, которая должна быть увеличена до начальной терапевтической дозы 4 мг/кг/сут по истечении первой недели. В зависимости от ответа и переносимости лечения, поддерживающая доза может быть увеличена еще на 2 мг/кг/сут с интервалами в неделю. Дозу следует повышать постепенно до получения оптимального ответа. У детей с массой тела до 40 кг максимальная рекомендованная доза

составляет 12 мг/кг/сут. У детей с массой тела от 40 кг до 50 кг максимальная рекомендованная доза составляет 10 мг/кг/сут.

Раствор для инфузий назначают взрослым пациентам и подросткам с 16 лет с эпилепсией в тех случаях, когда временно невозможна пероральная терапия. Общая продолжительность лечения внутривенной формой лакосамида находится на усмотрении врача.

Ламотриджин.

Механизм действия. Воздействует на вольтаж-зависимые натриевые каналы и блокирует выброс нейротрансмиттеров, в первую очередь глутамата.

Способ применения и дозы.

При приеме внутрь для взрослых и детей старше 12 лет начальная доза при монотерапии составляет 25 мг один раз в день в течение 2 недель. Затем дозу увеличивают до 25 мг 2 раза в день.

сут 1 раз в день в течение 2 недель; в дальнейшем – 0,3 мг/кг/сут – 1 раз в сутки в течение 2 недель. Затем доза может быть увеличена максимально на 0,3 мг/кг каждые 1 - 2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Обычная поддерживающая доза составляет 1 - 5 мг/кг/сут в 1 или 2 приема. Максимальная доза составляет 200 мг/сут.

У пациентов, которые получают ПЭП или другие препараты, индуцирующие глюкуронизацию ламотриджина, в сочетании с другими ПЭП или без них (за исключением вальпроевой кислоты **), начальная доза препарата составляет 0,6 мг/кг/сут в 2 приема в течение 2 недель. Затем дозу следует увеличивать максимально на 1,2 мг/кг каждые 1 - 2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Обычная поддерживающая доза составляет 5 - 15 мг/кг/сут в 2 приема. Максимальная доза составляет 400 мг/сут.

Леветирацетам**

Механизм действия. Связывается с белком синаптических пузырьков 2A (synaptic vesicle 2A, SV2A). Опосредованная модуляция выделения нейротрансмиттера через модификацию белка синаптических везикул (SV2A).

Способ применения и дозы.

Таблетки покрытые пленочной оболочкой.

Внутрь, независимо от приема пищи. Суточную дозу препарата делят на два приема в одинаковой дозе.

Монотерапия. Взрослым и подросткам с 16 лет лечение следует начинать с суточной дозы 500 мг, разделенной на 2 приема (по 250 мг 2 раза в сутки). Через 2 недели доза может быть увеличена до начальной терапевтической – 1000 мг (по 500 мг 2 раза в сутки). Максимальная суточная доза составляет 3000 мг (по 1500 мг 2 раза в сутки).

В составе дополнительной терапии.

Взрослым и подросткам (от 12 до 17 лет) с массой тела более 50 кг лечение следует начинать с суточной дозы 1000 мг, разделенной на 2 приема (по 500 мг 2 раза в сутки). В зависимости от клинического ответа и переносимости суточная доза может быть увеличена до максимальной – 3000 мг (по 1500 мг 2 раза в сутки). Изменение дозы на 500 мг 2 раза в сутки может осуществляться каждые 2 - 4 недели.

Детям с 6 лет и подросткам (от 12 до 17 лет) с массой тела менее 50 кг лечение следует начинать с суточной дозы 20 мг/кг массы тела, разделенной на 2 приема (по 10 мг/кг массы тела 2 раза в сутки). Изменение дозы на 20 мг/кг массы тела (по 10 мг/кг массы тела 2 раза в сутки) может осуществляться каждые 2 недели до достижения рекомендуемой суточной дозы – 60 мг/кг массы тела (по 30 мг/кг массы тела 2 раза в сутки). Врач должен назначить препарат в наиболее подходящей лекарственной форме и дозировке в зависимости от возраста, массы тела

пациента и необходимой терапевтической дозы. В связи с отсутствием нужной дозировки таблетки не предназначены для лечения детей весом менее 25 кг, при назначении дозы менее 250 мг, а также для пациентов, имеющих трудности при глотании. В этих случаях рекомендуется начинать лечение с приема препарата в форме раствора для приема внутрь. Детям с массой тела более 50 кг дозирование осуществляют по схеме, приведенной для взрослых.

Раствор для приема внутрь.

Внутрь, независимо от приема пищи. Суточную дозу препарата делят на два приема в одинаковой дозе.

Монотерапия. Взрослым и подросткам с 16 лет лечение следует начинать с суточной дозы 500 мг, разделенной на 2 приема (по 250 мг 2 раза в сутки). Через 2 недели доза может быть увеличена до начальной терапевтической – 1000 мг (по 500 мг 2 раза в сутки). Максимальная суточная доза составляет 3000 мг (по 1500 мг 2 раза в сутки).

В составе дополнительной терапии. Взрослым с 18 лет и подросткам (от 12 до 17 лет) с массой тела более 50 кг лечение следует начинать с суточной дозы 1000 мг, разделенной на 2 приема (по 500 мг 2 раза в сутки). В зависимости от клинической реакции и переносимости препарата суточная доза может быть увеличена до максимальной – 3000 мг (по 1500 мг 2 раза в сутки). Изменение дозы на 500 мг 2 раза в сутки может осуществляться каждые 2 - 4 недели.

Детям в возрасте от 6 месяцев до 23 месяцев, детям в возрасте от 2 лет до 11 лет и подросткам от 12 лет до 17 лет с массой тела менее 50 кг. Лечение следует начинать с дозы 20 мг/кг массы тела, разделенной на 2 приема (по 10 мг/кг массы тела 2 раза в сутки). В зависимости от клинической реакции и переносимости препарата суточная доза может быть увеличена до 30 мг/кг 2 раза в сутки. Изменение дозы на 20 мг/кг (по 10 мг/кг массы тела 2 раза в сутки) массы тела может осуществляться каждые 2 недели. Следует применять минимальную эффективную дозу.

Дети в возрасте от 1 месяца до 6 месяцев. Начальная лечебная доза равна 7 мг/кг два раза в сутки. В зависимости от клинической эффективности и переносимости, доза может быть увеличена до 21 мг/кг два раза в сутки. Изменение дозы не должно превышать плюс или минус 7 мг/кг два раза в сутки каждые две недели. Следует назначать минимальную эффективную дозу.

Мидазолам.**

Механизм действия.

Бензодиазепин короткого действия, производное группы имидобензодиазепинов. Стимулирует в мембранах нейронов бензодиазепиновые рецепторы, повышая чувствительность ГАМКА – рецепторов к ГАМК, усиливая процессы торможения в ЦНС.

Способ применения и дозы.

Мидазолам (раствор защеchnый) предназначен для лечения продолжительных (более 2 - 3 минут) острых судорожных приступов при эпилепсии у младенцев, детей грудного, дошкольного, младшего школьного возраста и подростков от 3 месяцев до 18 лет.

Лечение младенцев в возрасте 3-6 месяцев должно проводиться в условиях стационара при возможности мониторинга состояния и наличии реанимационного оборудования. Рекомендованные дозы указаны в таблице.

Возрастной диапазон	Доза	Форма выпуска
от 3 до 6 месяцев	2,5 мг	Тюбик по 1 мл – 2,5 мг мидазолама (2,5 мг/мл)
от 6 месяцев до 1 года	2,5 мг	Тюбик по 1 мл – 2,5 мг мидазолама (2,5 мг/мл)
от 1 года до 5 лет (включит.)	5,0 мг	Тюбик по 1 мл – 5.0 мг мидазолама (5 мг/мл)
от 5 лет до 10 лет (включит)	7,5 мг	Тюбик по 1,5 мл – 7,5 мг мидазолама (5 мг/мл)
от 10 лет до 18 лет	10,0 мг	Тюбик по 2 мл – 10,0 мг мидазолама (5 мг/мл)

Мидазолам (раствор защеchnый) предназначен для нанесения на слизистую оболочку полости рта. Необходимо в полном объеме медленно ввести раствор в пространство между десной и щекой. При необходимости (при больших объемах и/или у маленьких пациентов) половину дозы вводят медленно за одну щеку, а затем вторую половину – медленно за другую щеку.

#Мидазолам (раствор для внутривенного или внутримышечного введения 5 мг/мл)**

Применяется для лечения эпилептического статуса судорожных приступов у детей и взрослых.

Препарат вводится в/м однократно в дозе 10 мг при массе тела более 40 кг и 5 мг при массе 13 - 40 кг [369].

#Мидазолам** вводится внутримышечно однократно в дозе 0,2 — 0,3 мг/кг. Разовая доза не должна превышать: для детей до 5 лет – 5 мг (1 мл), старше 5 лет - 10 мг (2мл); внутривенно 400 мкг/кг. Возможно внутривенное введение #мидазолама** 0,2 - 0,3 мг/кг болюсно с последующие инфузией 2 - 10 мкг/кг/мин. [536,537].

Окскарбазепин **

Механизм действия. Блокада потенциалзависимых Na⁺-каналов, а также модуляция K⁺ и Ca⁺-каналов.

Способ применение и дозы.

Принимают внутрь.

Взрослые. Начальная доза составляет 600 мг/сутки в 2 приема. Дозу при необходимости увеличивают на 600 мг с интервалами в 1 неделю. Средняя терапевтическая доза — 600 - 2400 мг/сутки.

Дети от 1 месяца и подростки.

Начальная доза — 8 - 10 мг/кг массы тела/сут, разделенные на 2 приема. Далее дозу корректируют в зависимости от схемы лечения, возраста пациента, эффективности лечения, функции почек. У детей младше 3 лет препарат следует применять в форме сиропа в связи с трудностями применения твердых лекарственных форм у этой возрастной группы.

Перампанел**

Механизм действия. Селективный неконкурентный антагонист ионотропных АМРА-глутаматных рецепторов на постсинаптических нейронах.

Способ применения и дозы.

Перампанел** принимают внутрь 1 раз в сутки перед сном независимо от приема пищи. Таблетку проглатывают целиком (нельзя делить, разжевывать). Стартовая доза составляет 2 мг/сут. Доза может быть увеличена в зависимости от клинического ответа и переносимости с шагом 2 мг (один раз в неделю либо один раз в две недели). Средняя терапевтическая доза 4 - 8 мг/сутки. Максимальная доза — 12 мг/сутки.

Взрослые и подростки с 12 лет.

Для дополнительного лечения парциальных приступов с вторично-генерализованными приступами или без них с эпилепсией; для дополнительного лечения первично-генерализованных тонико-клонических приступов при идиопатической генерализованной эпилепсии.

Дети с 4 до 11 лет для дополнительного лечения парциальных приступов с вторично-генерализованными приступами или без них с эпилепсией.

Дети в возрасте от 7 до 11 лет для дополнительного лечения первично-генерализованных тонико-клонических приступов при идиопатической генерализованной эпилепсии.

Противопоказание: дети с 4 до 11 лет с массой тела менее 30 кг (для данной лекарственной формы).

Прегабалин**

Механизм действия. Опосредован через дополнительную субъединицу ($\alpha 2$ -дельта-протеин) вольтаж-зависимых Ca^{+} -каналов в ЦНС.

Способ применение и дозы.

Внутрь, независимо от приема пищи. Препарат применяют в дозе от 150 до 600 мг/сут в 2 или 3 приема.

Рекомендован взрослым пациентам в качестве дополнительной терапии эпилепсии с парциальными судорожными припадками, сопровождающимися или не сопровождающимися вторичной генерализацией.

Начальная доза прегабалина** составляет 150 мг/сут. С учетом достигнутого эффекта и переносимости через 1 неделю дозу можно увеличить до 300 мг/сут, а еще через неделю - до 450 мг/с. Максимальная доза 600 мг/сут.

Примидон

Механизм действия. По химическому строению близок к фенobarбиталу**, но отличается более сильным противосудорожным действием, не оказывая общего угнетающего влияния на центральную нервную систему.

Способ применение и дозы.

Таблетки примидон принимают внутрь после приема пищи.

Дозы подбирают индивидуально, начиная с разовой дозы 125 мг однократно внутрь после еды, затем каждые 3 дня суточную дозу увеличивают на 125 мг до достижения 500 мг/сут. Затем каждые 3 дня дозу повышают на 250 мг для взрослых и детей старше 9 лет; на 125 мг - для детей от 3 до 9 лет, до достижения необходимого эффекта. Максимальная суточная доза для взрослых и детей с 9 лет - 1500 мг/сут; для детей 3 - 9 лет - 1000 мг/сут (в 2 приема).

Руфинамид.

Механизм действия.

Руфинамид модулирует активность натриевых каналов, пролонгируя их неактивное состояние.

Способ применения и дозы.

Внутрь, 2 раза в день (утром и вечером) в равных дозах, запивая водой, во время еды. Если пациенту трудно глотать, таблетки можно измельчить и принять, добавив измельченную таблетку в половину стакана воды.

Применение у детей в возрасте от 1 до 4 лет.

*Пациенты, не принимающие вальпроевую кислоту**.* Лечение следует начинать с суточной дозы 10 мг/кг, разделенной на 2 приема примерно через каждые 12 часов. В соответствии с клиническим ответом и переносимостью дозу можно повышать в каждый третий день на 10 мг/

кг/сутки до целевой дозы 45 мг/кг/сутки, разделенной на 2 приема примерно через каждые 12 часов. Максимальная рекомендованная доза для данной группы пациентов составляет 45 мг/кг/сутки.

*Пациенты, принимающие вальпроевую кислоту**.* Так как вальпроевая кислота** значительно снижает клиренс руфинамида, то пациентам, принимающим одновременно вальпроевую кислоту**, рекомендуется принимать руфинамид в меньшей максимальной дозе. Лечение следует начинать с суточной дозы 10 мг/кг, разделенной на 2 приема примерно через каждые 12 часов. В соответствии с клиническим ответом и переносимостью дозу можно повышать в каждый третий день на 10 мг/кг/сутки до целевой дозы 30 мг/кг/сутки, разделенной на 2 приема примерно через каждые

12 часов. Максимальная рекомендованная доза для данной группы пациентов составляет 30 мг/кг/сутки.

Применение у детей в возрасте старше 4 лет с массой тела менее 30 кг.

*Пациенты с массой тела менее 30 кг, не принимающие вальпроевую кислоту**.* Лечение следует начинать с суточной дозы 200 мг. В соответствии с клиническим ответом и переносимостью дозу можно повышать в каждый третий день на 200 мг/сутки до максимальной рекомендованной дозы 1000 мг/сутки.

*Пациенты с массой тела менее 30 кг, также принимающие вальпроевую кислоту**.* Лечение следует начинать с суточной дозы 200 мг. В соответствии с клиническим ответом и переносимостью дозу можно повышать не ранее чем через 2 дня на 200 мг/сутки до максимальной рекомендованной дозы 600 мг/сутки.

*Применение у взрослых, подростков и детей в возрасте старше 4 лет с массой тела более 30 кг. Пациенты с массой тела более 30 кг, не принимающие вальпроевую кислоту**:* Лечение следует начинать с суточной дозы 400 мг. В соответствии с клиническим ответом и переносимостью дозу препарата можно повышать через день на 400 мг/сут до максимальной рекомендованной дозы, как указано в таблице ниже.

Масса тела	30,0- 50,0 кг	50,1 – 70,0 кг	≥70,1 кг
Максимальная рекомендованная доза	1800 мг/сутки	2400 мг/сутки	3200 мг/сутки

*Пациенты с массой тела более 30 кг, принимающие вальпроевую кислоту**.* Лечение следует начинать с суточной дозы 400 мг. В соответствии с клиническим ответом и переносимостью дозу препарата можно повышать через день на 400 мг/сутки до максимальной рекомендованной дозы, как указано в таблице ниже.

Масса тела	30,0 – 50,0 кг	50,1 – 70,0 кг	≥70,1 кг
------------	----------------	----------------	----------

Масса тела	30,0 – 50,0 кг	50,1 – 70,0 кг	≥70,1 кг
Максимальная рекомендованная доза	1200 мг/сутки	1600 мг/сутки	2200 мг/сутки

Топирамат**

Рекомендован к применению детям старше 2 лет, подросткам и взрослым пациентам для лечения впервые диагностированной эпилепсии (монотерапия и в составе комплексной терапии), синдроме Леннокса - Гасто (в составе комплексной терапии).

Механизм действия. Модуляция активности вольтаж-зависимых натриевых каналов, потенцирование вызванного ГАМК-потока ионов хлора, ингибирование кальциевых каналов, блокада каинатных рецепторов глутамата, ингибирование изоферментов карбоангидразы.

Способ применения и дозы.

Топирамат** принимают внутрь, вне зависимости от приема пищи. При монотерапии:

Дети: начальная доза — исходя из расчета 0,5 – 1 мг топирамата** на кг веса ребёнка, один раз в сутки, перед сном, в течение недели, далее каждые одну или две недели дозу топирамата** повышают на 0,5 – 1 мг на кг веса в сутки, разделяя её на два приема, до достижения клинического эффекта; рекомендуемая доза — 3 – 6 мг на кг веса ребёнка (в некоторых случаях — до 500 мг в сутки).

Взрослые: начальная доза — 25 мг топирамата один раз в сутки, перед сном, в течение недели, далее каждые одну-две недели дозу топирамата** поднимают на 25 – 50 мг в сутки, разделяя её на два приема, до достижения клинического эффекта; рекомендуемая доза — 100 мг топирамата** в сутки, но не более 500 мг топирамата в сутки (иногда — до 1000 мг в сутки).

В составе комплексной терапии доза топирамата назначается индивидуально, в зависимости от состояния пациента и типа лечения.

Фенитоин**

Механизм действия. В основном связан с влиянием на вольтаж-зависимые натриевые каналы.

Способ применения и дозы.

Для взрослых начальная доза составляет 100 мг (1 таб) от 2 до 4 раз в день. В последующие 7 - 10 дней возможно повышение дозы до максимальной 600 мг/сут. Стандартная поддерживающая доза составляет от 200 до 500 мг/сут, разделенная на несколько приемов.

Детям - 5 мг/кг/сут в два приема с последующим увеличением дозы не более 300 мг/сут. Поддерживающие дозы — 4 - 8 мг/кг/сут.

Фенобарбитал**

Механизм действия. Действие обусловлено активацией ГАМК-ергической системы, влиянием на потенциалзависимые натриевые каналы, а так же подавлением активности глутамата.

Способ применение и дозы.

Внутрь.

Режим дозирования устанавливают строго индивидуально в зависимости от показаний, течения заболевания, переносимости, возраста. Лечение необходимо начинать с наименьшей эффективной дозы.

Дети: 5 - 8 мг/кг в сут (противопоказания: детский возраст до 3 лет для твердой лекарственной формы).

Взрослые: перорально начиная с 50 мг на ночь. Увеличение дозы возможно через 3 дня на 50 мг до достижения клинического эффекта. Средняя суточная доза составляет — 100 - 200 мг в 2 приема.

Эсликарбазепин

Механизм действия. Медленная инаktivация потенциал-зависимых Na^+ -каналов, дополнительный антиэпилептический эффект связан с влиянием на Ca^{2+} -каналы.

Способ применение и дозы.

Взрослые пациенты (старше 18 лет).

Принимают внутрь независимо от приема пищи. Таблетку можно делить на две равные части. Рекомендованная начальная доза — 400 мг 1 раз в сутки, через 1 - 2 нед дозу повышают до 800 мг 1 раз в сутки, максимальная доза может быть повышена до 1600 мг при монотерапии и 1200 мг при дополнительной терапии, однократно в сутки.

Этосуксимид**

Механизм действия. Влияние на вольтажзависимые кальциевые каналы (Т-каналы).

Способ применение и дозы.

Капсулы следует проглатывать целиком с достаточным количеством жидкости (например, стакан воды), во время или после еды.

У детей (с 6 лет) и у взрослых лечение начинают с общей суточной дозы, находящейся в диапазоне от 5 до 10 мг/кг массы тела. Общая суточная доза этосуксимида** может повышаться на 5 мг/кг с интервалом от 4 до 7 дней в зависимости от клинического ответа. Для поддерживающей терапии, как правило, достаточно суточной дозы 20 мг/кг у детей и 15 мг/кг у взрослых. Максимальная суточная доза 40 мг/кг массы тела у детей и 30 мг/кг массы тела у взрослых. Суточную дозу принимают в 2 - 3 приема. В связи с длительным периодом полувыведения этосуксимида** при хорошей переносимости всю суточную дозу можно принимать однократно.

Алгоритм постановки диагноза депрессивного эпизода по МКБ-10

В МКБ-10 диагноз депрессивного эпизода устанавливается на основании наличия как минимум двух основных и дополнительных симптомов. Симптомы должны присутствовать ежедневно большую часть времени на протяжении, как минимум, двух недель подряд. Депрессивные эпизоды разделяют по степени тяжести в зависимости от количества основных и дополнительных симптомов, а также нарушения функционирования. При эпизодах легкой и средней степени необходимо уточнять наличие или отсутствие соматических симптомов, а тяжелой степени - психотических. При наличии двух и более депрессивных эпизодов, устанавливается диагноз рекуррентного депрессивного расстройства [546].

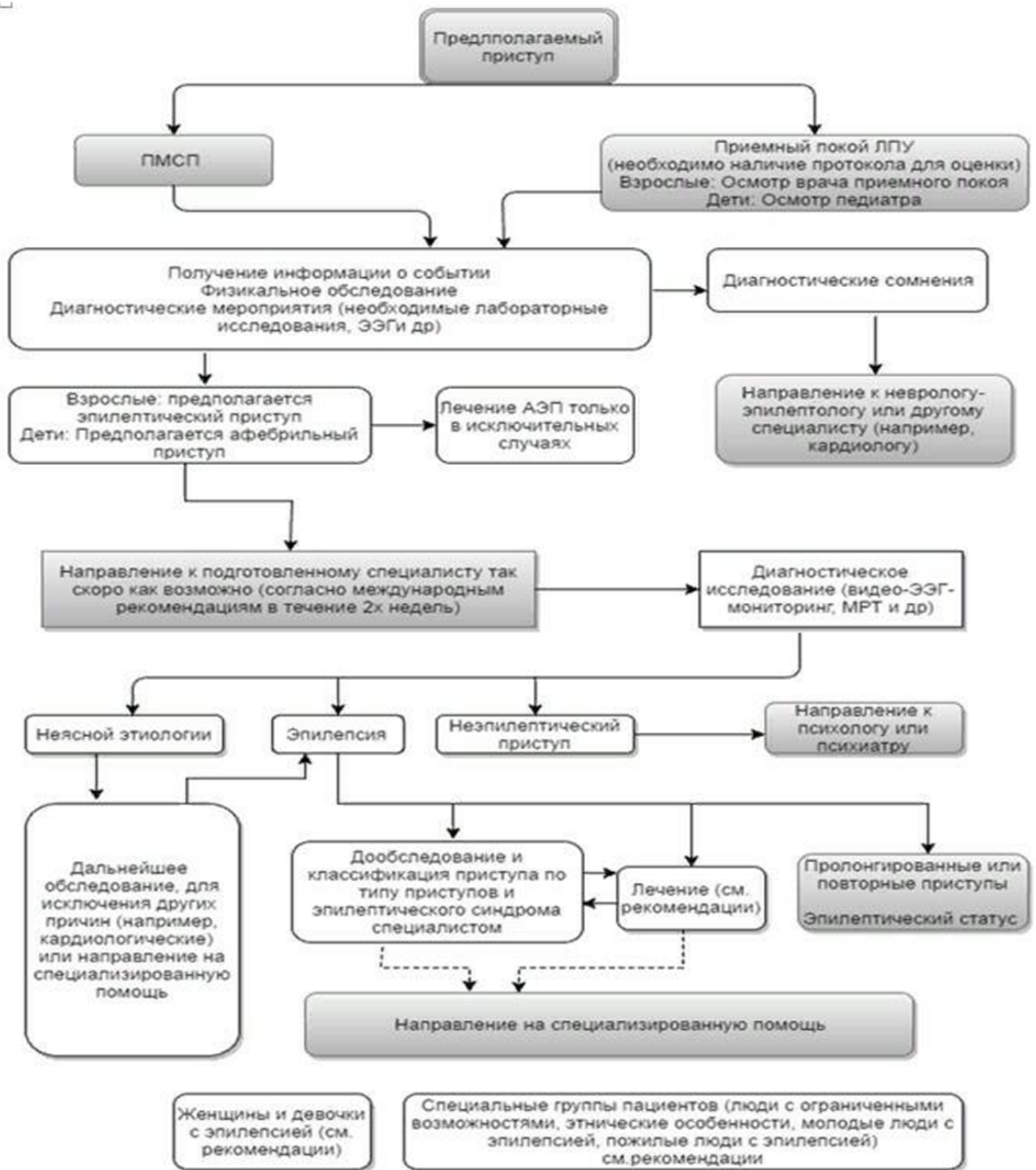
Основные симптомы	Дополнительные симптомы	Соматические симптомы	Психотические симптомы
сниженное настроение отчетливое снижение интересов или удовольствия от деятельности, обычно связанной с положительными эмоциями снижение энергии и повышенная утомляемость	сниженная способность к сосредоточению и вниманию снижение самооценки и чувство неуверенности в себе идеи виновности и унижения (даже при легких депрессиях) мрачное и пессимистическое видение будущего идеи или действия, касающиеся самоповреждения или самоубийства нарушенный сон нарушенный аппетит	снижение интересов или удовольствия от деятельности, обычно приятной для больного отсутствие обычной реакции на события или деятельность пробуждение утром за два или более часа до обычного времени депрессия тяжелее по утрам объективные свидетельства заметной психомоторной заторможенности или ажитации (отмеченные или описанные другими лицами) заметное снижение аппетита снижение веса (пять или более процентов от веса тела в прошлом месяце) заметное снижение либидо	бред галлюцинации депрессивный ступор

Эпизод лёгкой степени: минимум 2 основных симптома и минимум 2 дополнительных симптома;

Эпизод средней степени: минимум 2 основных симптома и минимум 3 дополнительных симптома; значительные затруднения в трудовой и социальной адаптации;

Эпизод тяжелой степени: 3 основных симптома и минимум 4 дополнительных симптома; наличие напряженности или ажитации, либо особенно выраженной заторможенности.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Сокращения: ПМСП – первичная медицинская скорая помощь; ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение; АЭП (ПЭП) – антиэпилептический препарат/противоэпилептический препарат; ЭЭГ – электроэнцефалограмма; МРТ – магнитно-резонансная томография.

Дифференциальный диагноз эпилептических приступов [460]

- Психогенные неэпилептические приступы
- Обморок
- Мигрень
- Гипогликемия
- Панические / тревожные атаки
- Пароксизмальные двигательные расстройства
- Острые дистонические реакции, окулогирный криз
- Гемифациальный спазм
- Парасомнии (REM и non-REM сна)
- Гипнагогический миоклонус (старты сна)
- Транзиторные ишемические атаки
- Транзиторная глобальная амнезия
- Амнезия

Приложение В. Информация для пациента

Рекомендации по режиму дня

Пациенту с эпилепсией необходимо соблюдать режим сна (ночной сон не менее 8 часов в сутки), избегать нарушений ритма сна, ранних или внезапных пробуждений. Исключить ночной характер труда, так как депривация сна провоцирует возникновение приступов. Необходимо избегать физических и психических перегрузок, правильно чередовать работу и отдых. Более подробные рекомендации даются строго индивидуально с учётом характера приступов пациента.

Нужно ли соблюдать определенную диету?

Питание больных эпилепсией не отличается от питания здоровых людей; оно должно быть полноценным и содержать достаточное количество витаминов и минералов. Нет данных о том, что определенные продукты питания противопоказаны больным, так как могут спровоцировать приступы.

Разработана специальная «кетогенная диета», как метод лечения резистентных и тяжелых форм эпилепсии (например, при синдроме Леннокса - Гасто). Еще в Средние века эпилепсию пытались лечить методом голодания (в Библии содержится упоминание о лечении «молитвой и постом»). Позднее ученые установили, что перестройка обмена веществ при длительном голодании может привести к уменьшению частоты приступов. Однако, лечение эпилепсии голоданием не получило распространения, так как этот метод тяжело переносится и опасен, особенно у детей. В связи с этим ученые пытались найти другие методы диетического воздействия (кроме голодания), которые приводили бы к изменениям обмена веществ в организме, подобным изменениям, возникающим при голодании. Кетогенная диета была изобретена в 20-е гг. XX века в США. Диета не требует длительного голодания, а заключается в ограничении углеводной пищи и белков и преобладания в рационе питания жиров. При переваривании пищи жиры превращаются в специфические продукты обмена — кетоновые тела, которые попадают в головной мозг и обеспечивают противосудорожный эффект. Как и другие методы лечения, кетогенная диета имеет серьезные побочные эффекты и противопоказания, и должна применяться только под контролем врача в специализированных центрах. Для каждого пациента рацион питания рассчитывается индивидуально.

Какие меры безопасности нужно соблюдать?

Люди, страдающие эпилепсией, должны стараться вести обычный активный образ жизни; однако, если, несмотря на лечение, сохраняются приступы с нарушением сознания, необходимо соблюдать простые правила безопасности, уменьшающие вероятность травмы во время приступа.

· Пациент не должен находиться без страховки на высоте, у края платформ железнодорожных станций, около огня, вблизи водоемов, у движущихся механизмов.

- Пациенту с эпилепсией нельзя принимать ванну, поскольку существует риск утопления в воде во время развития приступа.
- Пациенту с эпилепсией необходимо избегать отдельных видов спорта, связанных с повышенной травматизацией (бокс, прочие виды боевых искусств, спортивная гимнастика, конный спорт, погружение с аквалангом, скалолазание, альпинизм, дельтапланеризм, парашютный спорт).
- При катании на велосипеде необходимо надевать шлем и другие защитные средства (наколенники и налокотники). Не следует выезжать на проезжую часть. Наиболее благоприятное место для велосипедной прогулки — городской парк.
- Пациент с эпилепсией не должен управлять автомобилем, мотоциклом и др. транспортными средствами.
- При фотосенситивных формах эпилепсии необходимо использовать поляризующие очки.
- Избегать повышенной инсоляции.
- Исключить употребление алкоголя, энергетических напитков, ограничить употребление кофе.

Кому пациент должен рассказать о своем заболевании?

Пациентам обычно советуют рассказать о своем заболевании коллегам по работе, учителям в школе, особенно при плохо контролируемых приступах, для того, чтобы в случае возникновения приступа могла быть оказана своевременная помощь. Целесообразно ношение специальной карточки, браслета или медальона с информацией о заболевании. Информация о заболевании часто требуется при приеме на работу и ее не рекомендуется скрывать, даже при возможных препятствиях в получении работы (особенно, если существует вероятность развития приступа на работе, если необходимы особые условия работы, связанные с болезнью, если существует опасность для здоровья больного и окружающих людей в случае развития приступа).

Компьютер и телевизор

У некоторых людей с эпилепсией (приблизительно в 5–15% случаев) приступы могут провоцироваться ритмичным мельканием света. Это явление названо фотосенситивностью (фоточувствительностью) и выявляется во время исследования ЭЭГ, когда пациент смотрит на лампочку, мелькающую с разной частотой. Фотосенситивность в 2,5 раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин. У пациентов с фотосенситивностью приступы могут провоцироваться просмотром телевизора, компьютерными играми, цветомузыкой на дискотеке. Именно пациентам с фотосенситивностью следует ограничить просмотр телевизора и работу на компьютере.

Однако источником световых мельканий могут служить не только телевизоры и компьютеры, но и природные явления (яркие блики на воде, искрящийся снег в солнечный день, чередование света и тени и др.)

Даже детей с фоточувствительностью не рекомендуется совсем лишать просмотра телевизора, так как это снижает качество жизни ребенка, становится причиной переживаний.

Правила, которые необходимо соблюдать ребенку с эпилепсией при просмотре телепередач:

- Ребенок не должен смотреть телевизор более 1 – 1,5 часа.
- Расстояние от ребенка до телевизора должно быть максимальным, насколько позволяет комната (но не менее 2 метров).
- Обязательно дополнительное освещение комнаты для уменьшения светового контраста.
- Предпочтение отдается телевизорам с меньшим размером экрана.
- Телевизор должен быть цветным с нерезко отрегулированным контрастом и высокой частотой разверстки (100 Гц).
- Для управления телевизором нужно пользоваться дистанционным пультом.
- Чтобы уменьшить эффект мерцания при просмотре мелькающих картинок, вспышек, калейдоскопических съемок нужно закрыть один глаз.
- Не следует смотреть телевизор, если ребенок не выспался, утомлен или чувствует себя не достаточно хорошо.

Работа на компьютере — также возможный провоцирующий фактор приступов у людей с фотосенситивной эпилепсией, однако, полный отказ от компьютера в настоящее время вызовет целый ряд неблагоприятных психологических и социальных последствий в связи с тем, что:

- Навыки работы на компьютере нужны при устройстве на работу в различных сферах.
- В тех случаях, когда предпочтительна работа в домашних условиях (например, у больных с сопутствующими двигательными нарушениями), компьютер — это возможность профессиональной реализации для людей многих профессий (творческие профессии, переводчики, специалисты в области информационных технологий и др.). Возможность работы на компьютере может определить выбор профессии у многих больных, имеющих другие ограничения.
- Для детей существует множество развивающих и обучающих компьютерных программ, которые позволяют более эффективно усвоить учебный материал; использование

компьютерных программ может быть особенно полезно детям, находящимся на домашнем обучении.

- Компьютер значительно расширяет возможности общения как у детей, так и у взрослых с эпилепсией.

Таким образом, лишение пациента с эпилепсией компьютера может означать не только ограничения возможностей для отдыха и развлечений, но также ограничение социальной активности, возможностей для творческой и профессиональной реализации и обучения. Для того чтобы не лишать больного возможности работы на компьютере, нужно соблюдать ряд правил.

Правила, которые необходимо соблюдать пациенту с эпилепсией во время работы или игры на компьютере:

- Продолжительность работы/игры на компьютере не должна превышать 1–1,5 часа с обязательным перерывом через каждые 30 минут на 10–15 минут, которые необходимы для отдыха глаз.

- Расстояние от пациента до монитора составляет 70 см (вытянутая рука взрослого с вытянутыми пальцами); расстояние от глаз до монитора должно быть не менее 35 см для 14-дюймовых экранов.

- Обязательно дополнительное освещение комнаты для уменьшения светового контраста.

- На монитор не должны попадать блики от окон и других источников света.

- Монитор предпочтительно выбирать жидкокристаллический, или с большой разрешающей способностью; отдавать предпочтение стандарту SVGA с частотой разверстки не менее 60 Гц.

- Экран монитора должен быть чистым, параметры изображения следует правильно отрегулировать.

- Нельзя рассматривать мелкие детали изображения с близкого расстояния.

- Необходимо убрать из поля зрения другие мониторы и телевизоры.

- Не следует работать/играть на компьютере, если пациент не выспался, утомлен или плохо себя чувствует.

Перечисленные рекомендации подходят как для детей, так и для взрослых с эпилепсией, и будут также полезны здоровым людям.

Опасно ли для пациентов с эпилепсией посещение дискотек?

Этот вопрос, вероятно, наиболее актуален для подростков и пациентов молодого возраста. Известно, что светомузыкальные эффекты могут спровоцировать приступ у фоточувствительных людей; однако, опасны не все элементы светомузыки, а только стробоскопические (часто мерцающие) яркие блики в темном помещении. Яркость и частота мелькания — важные факторы, влияющие на вероятность развития приступа.

Важно отметить, что с посещением дискотек связаны и другие факторы, провоцирующие развитие приступов — недосыпание, усталость и прием алкоголя.

Выбор профессии

Ограничения в выборе профессии у пациентов с эпилепсией связаны с существующим риском возникновения судорожных приступов в ситуациях, когда они могут причинить вред пациенту или подвергнуть опасности жизнь других людей. Людям с эпилептическими приступами нельзя управлять транспортом (правила, связанные с вождением автомобиля, зависят от законодательных норм страны; более жёсткие ограничения установлены в отношении пассажирского транспорта), работать у незащищенных механизмов, на высоте, вблизи водоемов, служить в армии и на военно-морском флоте, в полиции, пожарных частях, в тюрьмах, охране, на скорой помощи. Также для пациента с эпилепсией представляет потенциальную опасность работа с движущимися механизмами, с ценными хрупкими объектами, с химикатами.

В целом, на способность человека к выполнению какой-либо деятельности влияют тип эпилепсии, тяжесть заболевания, наличие сопутствующих физических или интеллектуальных нарушений и степень контроля приступов.

Работа в сменном режиме обычно не вредна для пациента, если существует возможность полноценного сна и регулярного приема лекарств в соответствии с назначениями врача.

Важно помнить, что диагноз «эпилепсия» не должен служить препятствием для получения образования и успешной реализации в выбранной профессиональной сфере. Как и любой другой человек, пациент с эпилепсией сможет выбрать сферу деятельности, в которой он сможет реализовать свои способности наилучшим образом и стать полноценным членом общества.

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Неврологический опросник депрессивного расстройства при эпилепсии

Название на русском языке: «Неврологический опросник депрессивного расстройства при эпилепсии»

Оригинальное название (если есть): Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy – NDDI-E

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):

Оригинальная версия: Gilliam F. G. et al. Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicentre study //The Lancet Neurology. – 2006. – Т. 5. – №. 5. – С. 399-405.

Русскоязычная версия: Zinchuk M. et al. Validation of the Russian version of neurological disorders depression inventory for epilepsy (NDDI-E) // Epilepsy Behav. Academic Press Inc., 2020. Vol. 113, № 107549.

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс
- вопросник
- другое (уточнить):

Назначение: Опросник предназначен для скрининга текущего депрессивного эпизода у пациентов с эпилепсией 18 лет и старше.

Содержание (шаблон):

Для каждого из следующих утверждений обведите число, которое лучше всего описывает Вас на протяжении последних двух недель, включая сегодня.

	Все время или часто	Иногда	Редко	Никогда
Всё дается с трудом	4	3	2	1
Я все делаю не так	4	3	2	1
Я чувствую вину	4	3	2	1
Мне лучше было бы умереть	4	3	2	1

	Все время или часто	Иногда	Редко	Никогда
Я чувствую разочарование и опустошённость	4	3	2	1
Мне трудно получить удовольствие	4	3	2	1

Ключ (интерпретация): Оптимальная точка для выявления текущего депрессивного эпизода – больше 12 баллов (Se – 88,16%, Sp – 81,82%).

Приложение Г2. Шкала Генерализованного тревожного расстройства (ГТР-7)

Название на русском языке: Шкала Генерализованного тревожного расстройства (ГТР-7)

Оригинальное название: General Anxiety Disorder-7

Источник: Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. Arch Intern Med. 2006;166:1092-7.

Micoulaud-Franchi J.A. et al. Rapid detection of generalized anxiety disorder and major depression in epilepsy: Validation of the GAD-7 as a complementary tool to the NDDI-E in a French sample // Epilepsy Behav. Academic Press Inc., 2016. Vol. 57, № Pt A. P. 211–216.

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки

- индекс

- вопросник

- другое (уточнить):

Назначение: Опросник предназначен для скрининга тревожных расстройств у пациентов с эпилепсией 18 лет и старше

Содержание (шаблон):

Опросник ГТР - 7				
Как часто за последние 2 недели Вас беспокоили следующие проблемы?	Никогда	Несколько дней	Более половины дней	Почти каждый день
1. Повышенная нервная возбудимость, беспокойство или раздражительность	0	1	2	3
2. Неспособность справиться с волнением	0	1	2	3

Опросник ГТР - 7				
3.Чрезмерное беспокойство по разному поводу	0	1	2	3
4.Неспособность расслабляться	0	1	2	3
5.Крайняя степень беспокойства: «не могу найти себе места»	0	1	2	3
6.Легко поддаюсь чувству беспокойства или раздражительности	0	1	2	3
7. Опасение чего-то страшного	0	1	2	3

Ключ: Оптимальная точка для выявления любого тревожного расстройства - больше 8 баллов.

Приложение Г3. Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)

Название на русском языке: Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)

Оригинальное название: Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Источник: Wiglusz MS, Landowski J, Michalak L, Cabała WJ. Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale in patients with epilepsy. Epilepsy Behav. 2016 May;58:97-101.

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс
- вопросник
- другое (уточнить):

Назначение: Опросник предназначен для скрининга тревожных расстройств и депрессивного расстройства у пациентов с эпилепсией 18 лет и старше.

Содержание (шаблон):

Прочитайте внимательно каждое утверждение и отметьте ответ, который в наибольшей степени соответствует тому, как Вы себя чувствовали на прошлой неделе. Не раздумывайте слишком долго над каждым утверждением. Ваша первая реакция всегда будет более верной.

Д	Т		Д	Т	
		Я испытываю напряжение, мне не по себе			Мне кажется, что я стал все делать очень медленно

Д	Т		Д	Т	
	3	все время	3		практически все время
	2	часто	2		часто
	1	время от времени, иногда	1		иногда
	0	совсем не испытываю	0		совсем нет
		То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство			Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь
0		определенно, это так		0	совсем не испытываю
1		наверное, это так		1	иногда
2		лишь в очень малой степени это так		2	часто
3		это совсем не так		3	очень часто
		Мне страшно. Кажется, будто что-то ужасное может вот-вот случиться			Я не слежу за своей внешностью
	3	определенно это так, и страх очень сильный	3		определенно это так
	2	да, это так, но страх не очень сильный	2		я не уделяю этому столько времени, сколько нужно
	1	иногда, но это меня не беспокоит	1		может быть, я стал меньше уделять этому внимания
	0	Совсем не испытываю	0		я слежу за собой так же, как и раньше
		Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное			Я испытываю неусидчивость, словно мне постоянно нужно двигаться
0		определенно, это так		3	определенно, это так
1		наверное, это так		2	наверное, это так
2		лишь в очень малой степени это так		1	лишь в очень малой степени это так
3		совсем не способен		0	совсем не испытываю
		Беспокойные мысли крутятся у меня в голове			Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения
	3	постоянно	0		точно так, как и обычно
	2	большую часть времени	1		да, но не в той степени, как раньше
	1	время от времени	2		значительно меньше, чем раньше
	0	только иногда	3		совсем так не считаю
		Я чувствую себя бодрым			У меня бывает внезапное чувство паники
3		совсем не чувствую		3	действительно, очень часто
2		очень редко		2	довольно часто
1		иногда		1	не так уж часто
0		практически все время		0	совсем не бывает

Д	Т		Д	Т	
		Я легко могу сесть и расслабиться			Я могу получить удовольствие от хорошей книги, фильма, радио- или телепрограммы
	0	определенно, это так	0		часто
	1	наверное, это так	1		иногда
	2	лишь изредка это так	2		редко
	3	совсем не могу	3		очень редко

Ключ: Для интерпретации необходимо суммировать баллы по каждой подшкале (Д и Т) в отдельности:

0 - 7 баллов норма: (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии)

8 - 10 баллов: субклинически выраженная тревога /депрессия

11 баллов и выше: клинически выраженная тревога / депрессия

Приложение Г4. «Неврологический опросник депрессивного расстройства при эпилепсии» (Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy – NDDI-E)

ФИО: _____

Дата: _____

Для каждого из следующих утверждений обведите число, которое лучше всего описывает Вас на протяжении последних двух недель, включая сегодня.

	Все время или часто	Иногда	Редко	Никогда
Всё дается с трудом	4	3	2	1
Я все делаю не так	4	3	2	1
Я чувствую вину	4	3	2	1
Мне лучше было бы умереть	4	3	2	1
Я чувствую разочарование и опустошённость	4	3	2	1
Мне трудно получить удовольствие	4	3	2	1

Ключ: Оптимальная точка для текущего депрессивного эпизода - больше 12 баллов.

