

## Научно-практическая конференция «Абсанная эпилепсия»

### Scientific and practical conference “Absence epilepsy”

**Для цитирования:** Научно-практическая конференция «Абсанная эпилепсия». Русский журнал детской неврологии 2024;19(4):58–93.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-4-58-93>

**For citation:** Scientific and practical conference “Absence epilepsy”. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2024;19(4):58–93. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-4-58-93>

*26.10.2024 в Воронеже состоялась научно-практическая конференция «Абсанная эпилепсия». Конференция открыла цикл мероприятий, объединенных новым проектом, под общим названием «Авторская эпилептология». Отличительной особенностью «Авторской эпилептологии» от существующих конференций является поэтапное (от конференции к конференции) и полное (в рамках выбранной темы) знакомство аудитории со всеми важными аспектами эпилептологии. В рамках конференции выступили ведущие эпилептологи России и эксперты-практики с докладами, посвященными приступам, протекающим с абсансами, и наиболее распространенным в детской практике эпилептическим синдромам с абсансами.*

*Организаторы конференции: Российская противоэпилептическая лига, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, АНО ЦСРЗ «Медицинский партнер».*

#### Абсансы. Электrokлинические проявления. Дефиниции и противоречия классификации 2017 г.

*С первым докладом в рамках конференции выступила руководитель отдела психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, д.м.н., профессор Елена Дмитриевна Белоусова.*

В соответствии с дополненной классификацией эпилептических приступов Международной противоэпилептической лиги (International League Against Epilepsy, ILAE) 2024 г. абсансы по-прежнему относятся к генерализованным типам приступов. При этом, в соответствии с расширенной версией классификации, к приступам с генерализованным началом относятся следующие абсансные виды приступов: типичные абсансы, атипичные абсансы, миоклонические абсансы, миоклонус век (МВ) с абсансами или без них, абсансы с трансформацией в тонико-клонические приступы [123].

Типичный абсанс, в соответствии с определением ILAE [121], – это генерализованный тип приступа с резким началом и завершением, с нарушением сознания (степень нарушения сознания может варьировать в зависимости от конкретного эпилептического синдрома). При этом могут отмечаться клонии век, головы, бровей, подбородка, периоральные клонии (в типичных случаях с частотой 3 Гц); редко возможен миоклонус конечностей; часто встречаются оральные автоматизмы и автоматизмы в руках, возможна персеверация; характерна амнезия приступа, хотя она может быть частичной (например, у подростков); возможно развитие статуса абсансов. Внешние проявления абсанса включают прерывание деятельности, остановку взора, отсутствующее выражение лица, пациент не реагирует на вопросы. По данным P. Jain (2020), при типичном абсансе в рамках детской абсансной эпилепсии (ДАЭ) возможны атонический компонент (опускание головы, ее наклон в сторону), тонический компонент (голова запрокидывается), вегетативные симптомы (бледность, покраснение, потливость, недержание мочи). Моторные проявле-

ния изредка асимметричны и могут напоминать фокальный моторный приступ. Семиология может быть разной у одного и того же пациента. Гипервентиляция (ГВ) у нелеченного пациента в 90 % случаев провоцирует возникновение абсансов [67].

Для диагностики типичного абсанса необходимо выявление характерного приступного (иктального) электроэнцефалографического паттерна (ЭЭГ-паттерна), включающего регулярные генерализованные спайк-волновые комплексы с частотой 3 Гц (при ДАЭ) или нерегулярные и более быстрые (3,0–5,5 Гц) комплексы спайк–волна или полиспайк–волна (при юношеской абсансной эпилепсии (ЮАЭ)) [121]. Нередко начало разряда может быть атипичным: негенерализованным, полиспайк-волновым; возможна нерегулярность разряда; типичная спайк-волновая активность может появляться в среднем через 0,7 с [105]. Фокальное начало разряда описано в 50 % случаев типичных абсансов при ДАЭ [103].

Хотя ЭЭГ-паттерн типичного абсанса обычно регулярный и ритмичный, регулярные ритмы могут либо просто прерываться, либо прерываться волнами другой частоты и морфологии. Это встречается в 110 раз чаще при юношеской миоклонической эпилепсии (ЮМЭ), чем при ДАЭ, и в 8 раз чаще при ЮАЭ, чем при ДАЭ [105]. Считается, что частота разряда при абсансе при ЮАЭ выше, чем при ДАЭ, но ниже, чем при ЮМЭ. Обычно начало абсанса более быстрое по частоте, далее в процессе продолжения приступа частота разряда снижается [105]. Возможные варианты межприступной электроэнцефалограммы (ЭЭГ) при типичных абсансах включают нормальную биоэлектрическую активность; возможны короткие субклинические пик-волновые разряды; возможны фокальные спайки (преимущественно в лобных отведениях) [67].

Дифференциальный диагноз при типичных абсансах включает следующие категории:

- МВ с абсансом – повторное быстрое ритмичное дрожание век с частотой >4 Гц, с подведением глаз вверх и разгибанием шеи, часто провоцируется фотостимуляцией;
- миоклонический абсанс. Характеризуется миоклонусом рук с частотой 3 Гц и их тоническим отведением;
- атипичный абсанс – более пролонгированный приступ, чем типичный абсанс, с менее глубоким нарушением сознания; часто встречается у пациентов с интеллектуальной недостаточностью;
- фокальный приступ с нарушением сознания;
- неэпилептическая остановка взора («дневные дремы»).

Фокальный приступ нужно предполагать, если абсансоподобный приступ длится дольше 45 с или есть постприступная оглушенность. При начале абсансов

до 4-летнего возраста необходимо исключать синдром недостаточности переносчика глюкозы 1-го типа (glucose transporter type 1, GLUT1) [121].

По Международной классификации эпилептических синдромов ИЛАЕ 2022, типичные абсансы могут встречаться в структуре следующих форм эпилепсии:

- ДАЭ;
- ЮАЭ;
- ЮМЭ;
- генетическая эпилепсия с фебрильными судорогами плюс (ГЭФС+);
- синдром Драве;
- эпилепсия с миоклонически-атоническими приступами (ЭМАП);
- эпилепсия с миоклонусом век (ЭМВ).

**Атипичный абсанс** отличается частотой разряда <2,5 Гц, менее резким началом и завершением нарушения сознания, чем при типичном абсансе. Часто ассоциирован с потерей мышечного тонуса в шее, туловище или конечностях (которая нередко развивается постепенно и распространяется сверху вниз) и легким миоклонусом. Нарушение сознания может быть негрубым, и пациент может продолжать активность, но более медленно и с ошибками. Атипичные абсансы часто наблюдаются у пациентов с интеллектуальной недостаточностью и сочетаются с другими типами приступов (генерализованные тонико-клонические приступы (ГТКП), миоклонические, тонические и атонические) [121]. Приступный ЭЭГ-паттерн атипичного абсанса характеризуется генерализованной медленной (<2,5 Гц) спайк-волновой активностью; при этом разряд не такой регулярный и мономорфный, как при типичном абсансе. Особые сложности диагностики атипичных абсансов имеют место у пациентов с фоновой медленной пик-волновой активностью. В этих случаях нужно обратить внимание на такие симптомы, как увеличение слюноотечения, вегетативные симптомы, негрубые изменения мышечного тонуса, негрубый миоклонус в лице. Для констатации приступа необходимо тщательное тестирование нарушения сознания [121]. Возможны следующие варианты межприступной ЭЭГ при атипичном абсансе: 1) замедление и дезорганизация биоэлектрической активности; 2) пробеги медленноволновой генерализованной пик-волновой активности; 3) мультифокальные разряды и разряды генерализованной быстрой пароксизмальной активности (generalised paroxysmal fast activity, GPFA) [67]. Эпилептические синдромы, проявляющиеся атипичными абсансами, включают: 1) синдром Леннокса–Гасто (СЛГ); 2) синдром Драве; 3) ЭМАП; 4) несиндромные генетические эпилепсии; 5) эпилептическую энцефалопатию (ЭЭ) и энцефалопатию развития и эпилептическую со спайк-волновой активацией во сне (ЭРЭ-СВАС) [121].

**Миоклонические абсансы** являются основным типом приступов при эпилепсии с миоклоническими абсансами; характеризуются ритмичным миоклонусом плечевого пояса и рук с тоническим их отведением, что приводит к поднятию рук во время приступа; миоклонус, как правило, билатеральный, но может быть асимметричным и унилатеральным; может отмечаться периоральный миоклонус или ритмичный миоклонус головы и ног; уровень сознания варьирует от сохранного до полной потери; приступы имеют длительность 10–60 с и возникают ежедневно [121]. Приступный паттерн миоклонического абсанса аналогичен паттерну типичного абсанса; характеризуется генерализованной регулярной спайк-волновой активностью; при использовании миографических электродов миоклонус совпадает со спайк-волной; часто провоцируется ГВ, реже – фотостимуляцией (14 %) [121].

*Доклад иллюстрирован клиническими примерами.*

### Патофизиология абсансов. Подходы к терапии

*Следующий доклад, посвященный вопросам патофизиологии и терапии абсансов, представила заведующая кафедрой неврологии ФГБОУ «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», д.м.н., профессор Наталия Александровна Ермоленко.*

Существует 2 теории: центростремительного и кортикоретикулярного происхождения абсансов. В поддержку центростремительной теории свидетельствуют данные исследований Н.Н. Jasper и J. Droogleever-Fortuyn (1947) (при стимуляции электрическим током таламусов кошки на ЭЭГ был зарегистрирован билатерально-синхронизированный 3 Гц спайк-волновой разряд) и D.A. Williams (1953) (при стимуляции таламуса глубинными электродами у ребенка с абсансами на ЭЭГ был зарегистрирован спайк-волновой 3 Гц разряд).

В пользу кортикоретикулярной теории свидетельствуют исследования 1968–1977 гг.: T.V. Marcus и соавт. показали, что билатеральная аппликация конвульсанта на лобную кору у кошек и обезьян вызывает спайк-волновую активность с частотой 3 Гц; P. Gloog и соавт. с использованием «кошачьей пенициллиновой модели» вызвали 3 Гц спайк-волновой разряд на ЭЭГ при стимуляции пенициллином коры головного мозга кошек [121]. В 1986 г. В.А. Карлов и Б.С. Овнатанов представили гипотезу о медиобазальном источнике возникновения абсансной активности с моментальной генерализацией (из 196 пациентов с парциальной эпилепсией у 35 зарегистрированы корреляты абсансов на ЭЭГ) [7]. Также в пользу данной теории говорят результаты кортикографического исследования пациентов с парасагиттальными опухолями, проведенного Н.Н. Jasper и соавт. в 1992 г. [121]. В соответствии с ги-

потезой проф. В.А. Карлова (1986) о медиобазальном источнике возникновения абсансной активности с моментальной генерализацией: «...Источником спайковой активности при абсансе всегда является кора... Образуется особый тип генерализованной эпилептической системы, где механизм иктальной таламокортикальной реверберации включает орбитофронтальную и медиальную лобную кору. Это позволяет реализовать ингибирование спайка медленной активностью и формировать спайк-волновой паттерн 3–6 Гц». В рамках таламокортикального взаимодействия, по существующим представлениям, медленно инактивирующиеся низковольтажные кальциевые каналы (Т-типа) ГАМК-В-ингибиторных нейронов ретикулярного ядра таламуса играют ключевую роль в генерации быстрой активности, генерируют осцилляторные ритмичные периодические паттерны – вспышки сонных веретен (фазическая активность во время сна и тоническая активность спайк-волна в бодрствовании); патологический осцилляторный ритм может быть обусловлен патологией каналов Т-типа, повышением ГАМК-В-активности [53, 121].

По данным V. Crunelli и соавт. (2002), в поддержании спайк-волнового ритма важную роль играет ГАМК-В-механизм. Спайк отражает суммированный возбуждающий постсинаптический потенциал; во время спайка зарегистрировано повышение разрядов нейронов таламуса и неокортекса. Медленная волна, следующая за спайком, отражает ингибиторный постсинаптический потенциал, связанный с гиперполяризацией; во время волны разрядная активность уменьшается до нуля. Реактивация мембраны требует относительно длительной гиперполяризации, которой способствуют рецепторы ГАМК/ГАМК-В. Вызванная, длительно существующая гиперполяризация возбуждает кальциевые Т-каналы, запускающие залповую активность таламических нейронов, и вызывает генерацию билатеральных синхронных спайк-волновых разрядов. Аномальные колебательные ритмы могут быть вызваны патологией кальциевых каналов Т-типа или повышенной активностью ГАМК-В. Таким образом, ГАМК-В-ингибция усиливается при абсансах. В связи с этим антиэпилептические препараты (АЭП), которые стимулируют ГАМК-В-ингибцию, потенцируют возникновение абсансов; к ним относятся вигабатрин, тиагабин и габапентин [53, 121].

Предполагается, что абсансные приступы имеют генетическую этиологию. При всех генерализованных эпилепсиях прослеживается генетический компонент. Первый вклад в концепцию генетических эпилепсий внес W. Lennox в 1951 г.: он сообщил, что у монозиготных близнецов в 66 % случаев верифицирован 3 Гц спайк-волновой ЭЭГ-паттерн [77]. Конкордантность у мо-

нозиготных близнецов составляет 74 %, при 100 % конкордантности в возрасте пика экспрессии фенотипической манифестации [94, 122]. Примерно у 15–40 % пациентов встречается эпилепсия в семейном анамнезе [94]. Выявить тип наследования не представляется возможным. У членов одной семьи могут встречаться различные формы идиопатической или генетической эпилепсии (ДАЭ, фебрильные судороги, ГЭФС+) [69]. С другой стороны, при одних и тех же синдромах были обнаружены мутации в различных генах [69]. Геномные исследования показали, что при типичных абсансах возможно многофакторное наследование. Причиной абсансов могут стать мутации в генах, которые вызывают патологическую таламическую гипервозбудимость, в том числе патологические варианты генов вольтажзависимых Т-типа кальциевых каналов (*CACNA1H*, *CACNG3*), или обуславливают специфические изменения в фазической и тонической ГАМК-А- и ГАМК-В-активности (*GABRA1*, *GABRB1*, *GABRB2*, *GABRB3*, *GABRG2*, *GABRD*); мутации в генах глутаматных рецепторов (*GRM4*),  $\mu$ -опиоидных рецепторов (*OPRM1*), в генах транспортера дофамина *SLC6A3/DAT1*, а также варианты числа копий (copy number variation, CNV): 15q11.2, 15q13.3, 16p13.11 [2, 38, 57].

**Подходы к терапии абсансов на основе патогенеза приступов и механизма действия АЭП.** На основе представлений об этиопатогенезе абсансов можно объяснить эффективность при этом типе приступов АЭП, исходя из механизма их действия. К эффективным антиабсансным препаратам относятся АЭП, блокирующие кальциевые каналы Т-типа: этосуксимид, вальпроат, ламотриджин [38, 57].

ГАМК-А-агонисты (бензодиазепины), обладающие ГАМКергической активностью в ингибиторных нейронах, могут подавлять абсансные приступы [57]. С другой стороны, противопоказаны при абсансах препараты, усиливающие ГАМК-В-активность (вигабатрин, тиагабин, габапентин), и блокаторы натриевых каналов (карбамазепин, фенитоин, окскарбазепин) – они могут провоцировать абсансы [94].

По данным G. Sorrola и соавт. (2004), доказана эффективность ламотриджина в качестве препарата 1-й линии при ДАЭ. Ламотриджин был эффективен при ДАЭ у 100 % пациентов с впервые выявленной эпилепсией; при этом ремиссия была достигнута у 55 % пациентов, урежение приступов >75 % – у 20 %, >50 % – у 25 %. Отмечена хорошая переносимость ламотриджина в данном исследовании: у 85 % пациентов побочные эффекты (ПЭ) отсутствовали, у 15 % – носили умеренный и кратковременный характер. Авторы сделали вывод о том, что ламотриджин в монотерапии эффективен в лечении ДАЭ в отношении как приступов абсансов, так и эпилептиформной активности на ЭЭГ.

H. Hwang и соавт. (2012) оценивали эффективность и переносимость длительной терапии этосуксимидом, вальпроатом и ламотриджином в монотерапии у 128 детей с недавно диагностированной ДАЭ и доказали равноценную эффективность 3 препаратов. При этом эффективность терапии значимо не различалась в 3 группах, но были выявлены преимущества ламотриджина по переносимости у детей (у 86 % пациентов ПЭ при приеме ламотриджина отсутствовали).

Безусловно, очень важным аспектом переносимости является отсутствие негативного влияния АЭП на когнитивные функции детей. Применение этосуксимида ассоциировалось со снижением времени реакции, но не оказывало влияния на интеллект, поддержание внимания, вербальную память [64]. Вальпроат оказывал большее влияние на дефицит внимания по сравнению с этосуксимидом и ламотриджином [34, 52]. В предыдущих обзорах работ был сделан вывод о том, что ламотриджин не вызывает нарушения когнитивных функций, может несколько уменьшать дефицит внимания [25] (G. Baker, 2001). В исследовании E.L.A. Fonseca Wald и соавт. (2019) улучшение поддержания внимания у детей было достигнуто, если ламотриджин назначался сразу, в качестве препарата 1-й линии [47].

В соответствии с рекомендациями Национального института здоровья и качества клинической помощи Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) при абсансах (в сочетании с другими видами приступов) к препаратам 1-й линии относятся вальпроат натрия (противопоказан у девочек после 10 лет и у девушек с репродуктивным потенциалом и возможным приемом во время беременности), ламотриджин, леветирацетам (применяется off-label в монотерапии). К препаратам 2-й линии относятся вальпроат натрия (кроме девочек старше 10 лет) и ламотриджин. В качестве дополнительного препарата могут применяться этосуксимид, ламотриджин, вальпроат натрия. К препаратам 3-й линии относятся клобазам, клоназепам, леветирацетам, топирамат, зонисамид. Не рекомендованы для применения у пациентов с абсансами карбамазепин, габапентин, окскарбазепин, фенитоин, прегабалин, тиагабин или вигабатрин.

В соответствии с рекомендациями Итальянской противоэпилептической лиги (Italian League Against Epilepsy, LICE) 2021 по лечению ДАЭ у девочек и женщин детородного возраста при изолированных абсансах рекомендовано применение этосуксимида; при неэффективности этосуксимида или присоединении ГТКП рекомендован ламотриджин. Альтернативными препаратами могут быть клобазам, клоназепам, леветирацетам, топирамат, зонисамид. Только в случае множественных неудач лечения возможно рассмотреть вопрос о применении вальпроата [83].

Сейзар (ламотриджин) имеет множественный, многокомпонентный механизм действия, включающий блокаду натриевых каналов [33], блокаду вольтажзависимых Т-типа кальциевых каналов [54, 55]; препарат увеличивает количество тормозного нейротрансмиттера ГАМК (при длительном приеме ламотриджина количество ГАМК увеличивается на 25 %) [132], а также ограничивает выброс возбуждающих аминокислот: глутамата и аспартата [54, 55].

По мнению В.А. Карлова, «наши данные позволяют квалифицировать ламотриджин как АЭП, отвечающий требованию «широта действия—мишень». Мишенью являются абсансы и их корреляты в ЭЭГ, где он может быть применен с 3 лет».

В соответствии с инструкцией по применению Сейзар показан к применению в моно- и комбинированной терапии эпилепсии (парциальная и генерализованная, включая СЛГ) у взрослых и детей старше 12 лет; при комбинированной терапии эпилепсии у детей 3–12 лет; при монотерапии типичных абсансов у детей 3–12 лет; при эпилептических приступах любого типа, резистентных к другим АЭП.

В докладе также рассматривались вопросы биоэквивалентности и взаимозаменяемости АЭП. Врачу крайне важно информировать своих пациентов о возможной замене препарата в аптеке и о возможных нежелательных явлениях (НЯ), связанных с применением аналогов АЭП. Биоэквивалентность ламотриджина и Сейзара была доказана в исследовании с участием 24 взрослых мужчин (30,958 ± 8,426 года), проводимом на базе кафедры доклинической и клинической фармакологии и токсикологии лечебного факультета Университета св. Кирилла и Мефодия (Скопье, Северная Македония). Здоровые добровольцы получали препарат однократно натощак в дозе 200 мг; всего было взято 916 проб.

Сейзар сертифицирован согласно российским требованиям надлежащей производственной практики.

**Заключение.** Абсансы – генерализованный тип приступов, в реализации которых играет роль кортико-таламо-кортикальная нейрональная сеть.

В лечении абсансных приступов наиболее высокую эффективность продемонстрировали препараты, модулирующие работу медленно инактивируемых кальциевых каналов: этосуксимид, ламотриджин и вальпроат.

Начало лечения с этосуксимида целесообразно только при изолированных абсансах, но при сочетании абсансов с генерализованными судорожными приступами (ГСП) этосуксимид не должен быть препаратом выбора.

Сейзар можно рассматривать как препарат стартовой монотерапии абсансов при различных эпилептических синдромах у детей с 3 лет.

*Доклад иллюстрирован клиническими примерами.*

## Идиопатические генерализованные эпилепсии с абсансами

*Надежда Юрьевна Королева, руководитель Центра эпилептологии, сомнологии и видеоэлектроэнцефалографического мониторинга Медицинского института Березина Сергея (МИБС), невролог-эпилептолог, сомнолог (Санкт-Петербург).*

**Классификация.** Абсансы встречаются при следующих формах эпилепсии и эпилептических синдромах: типичные абсансы – при ДАЭ, ЮАЭ, ЮМЭ, абсансной эпилепсии раннего детского возраста, статусе абсансов, эпилепсии с фантомными абсансами (ФА); атипичные абсансы – при фокальных эпилепсиях, ГЭФС+, синдроме Драве, СЛГ, ЭМАП (синдром Дозе); миоклонические абсансы – при эпилепсии с миоклоническими абсансами; абсансы с МВ – при эпилепсии с МВ с абсансами (синдром Дживонса) [6, 73, 74]. В соответствии с классификацией эпилептических приступов ILAE 2017 абсансы относятся к приступам с генерализованным началом, немоторным и делятся на типичные, атипичные, миоклонические и абсансы с МВ [46].

**История изучения.** Первое описание абсансного типа приступов представил S.A. Tissot в 1770 г.: «Мгновенное выключение сознания и прекращение речи в сочетании с легким движением глаз». В 1824 г. L.F. Calmeil ввел понятие эпилептического абсанса – «наступающие у больных эпилепсией кратковременные эпизоды потери сознания» [30]. В 1935 г. F. Gibbs и соавт. описали характерный для абсанса ЭЭГ-паттерн в виде возникающей на нормальном фоне характерной генерализованной синхронной и симметричной пиково-волновой активности частотой 3 Гц [50].

**Определение.** Абсанс, по определению ILAE (2019), представляет собой генерализованный тип приступа с внезапным началом и завершением нарушения осознанности, при этом степень нарушения осознанности может варьировать (в зависимости от специфического синдрома), а также сознание может частично сохраняться (что чаще встречается у подростков).

Несмотря на то что абсансы, в том числе и типичные, относятся к разделу приступов без двигательных проявлений (немоторные), по нашему наблюдению, они имеют много двигательных проявлений, особенно при детских абсансных формах. В том числе возможны клонии век, головы, бровей, подбородка, периоральные или в других частях лица, особенно при частоте 3 Гц. Редко может встречаться миоклонус конечностей. Оральные автоматизмы и автоматизмы в руках встречаются часто, также могут наблюдаться особенности поведения, которые отмечались до начала приступов [121].

**Детская абсансная эпилепсия.** На долю ДАЭ приходится от 2 до 8 % случаев детской эпилепсии. Дебют

приступов – в возрасте от 4 до 8 лет. Существует генетическая предрасположенность к развитию ДАЭ: в 1/3 семей пациентов с ДАЭ есть родственники с абсансами или генерализованными приступами. У братьев и сестер детей с ДАЭ риск эпилепсии составляет 10 %. Нейровизуализация (компьютерная, магнитно-резонансная томография головного мозга (МРТ)) не выявляет нарушений. Развитие детей соответствует норме, однако при частых приступах могут быть трудности с обучением. Проблемы с вниманием, концентрацией и памятью достаточно характерны (однако их связь с синдромом ДАЭ имеет спорный характер). Когнитивные нарушения не зависят от наличия или отсутствия абсансов, характера ЭЭГ и длительности терапии. Существует мнение о возможности других механизмов, которые могут отвечать за развитие когнитивных нарушений у детей с абсансами [121].

Аура и постприступная спутанность не характерны для ДАЭ, и их наличие обычно указывает на сложные фокальные приступы, в отличие от автоматизмов, которые часто встречаются при этой форме. Автоматизмы в структуре абсанса наблюдаются у 1/3 пациентов (37 %). Выделяются автоматизмы с продолжением действия: дети продолжают делать во время приступа то, чем были заняты до него, но обычно в более замедленном темпе (ходят, едят, переставляют предметы и т.д.). Во время абсанса могут возникать следующие виды автоматизмов: автоматизмы жестов (потирание рук, поглаживание своего тела, одежды, срывание электродов во время записи видео-ЭЭГ-мониторинга); фарингооральные (глотание, причмокивание, облизывание, вытягивание губ трубочкой); речевые (бормотание, произнесение отдельных слов и звуков). Автоматизмы чаще проявляются в конце приступа, и чем длиннее приступ, тем больше шансов развития автоматизмов [15, 26, 121]. В 7 % случаев ДАЭ развивается статус абсансов – «пик-волновой ступор», проявляющийся резким учащением приступов, следующих один за другим. При статусе абсансов наблюдаются слюнотечение, амимия; ребенок заторможен; могут наблюдаться подергивания мышц лица и верхнего плечевого пояса. Сознание флуктуирует. Такие состояния могут длиться от нескольких часов до нескольких суток. Чаще начало статуса приурочено к утреннему времени. Статусы абсансов может провоцировать неадекватная терапия [15, 26, 121]. Еще одной особенностью клинической картины ДАЭ является сочетание абсансов с ГСП и трансформация в подростковые формы. Абсансы в большинстве случаев являются первым видом приступов у больных ДАЭ. Однако у 4 % пациентов ГСП могут опережать развитие абсансов на несколько месяцев или лет. Также возможно появление судорожных приступов в процессе развития заболевания. ГТКП наблюдаются у 1/3 больных ДАЭ; чаще они присоединяются в первые 3 года забо-

левания; преобладают редкие генерализованные тонико-клонические судорожные приступы. Частые ГТКП (чаще 1 раза в месяц) не характерны для ДАЭ и встречаются лишь в 3 % случаев. Приуроченность ГТКП к периоду пробуждения отмечается в 13 % случаев ДАЭ. Исходом ДАЭ может быть полное прекращение проявлений заболевания в подростковом возрасте или возрастная трансформация ДАЭ в ЮАЭ или ЮМЭ с присоединением или персистенцией ранее возникших ГТКП [15, 26, 121].

**Терапия ДАЭ.** Основная проблема выбора АЭП при терапии ДАЭ – дилемма между эффективностью препарата в отношении абсансов, ПЭ препарата и риском возникновения судорожных приступов. По данным С.Р. Panayiotopoulos (2007, 2010), к АЭП с доказанной эффективностью в отношении абсансов относятся вальпроат, этосуксимид, ламотриджин и клоназепам, а зонисамид, топирамат, клобазам и левитирацетам – к препаратам с сомнительной эффективностью [89, 93]. У 2/3 детей с ДАЭ достигается хороший ответ на терапию, и к подростковому возрасту приступы прекращаются, однако у 10–15 % пациентов присоединяются ГТКП и миоклонические приступы. Препараты 1-й линии (наиболее эффективные противосудорожные препараты) включают этосуксимид, вальпроат и ламотриджин. В большинстве случаев они обеспечивают эффективный контроль над приступами. Однако вальпроаты могут вызывать проблемы с концентрацией внимания; этосуксимид не защищает от присоединения ГСП. С другой стороны, ламотриджин, несколько уступая по эффективности вальпроатам, имеет значительно меньше ПЭ. Препараты 2-й линии: топирамат, зонисамид, левитирацетам, клобазам, стирипентол; также возможно применение кетогенной диеты (КД) [121].

**Юношеская абсансная эпилепсия.** Ключевым признаком являются характерные изменения ЭЭГ – генерализованные спайк-волны с частотой 3–4 Гц.

Доля ЮАЭ среди всех эпилепсий составляет 1–2 %. Дебют приступов характерен в возрасте от 10 до 16 лет. Предполагается генетическая причина заболевания. Методы нейровизуализации не выявляют нарушений. Для ЮАЭ характерна большая длительность абсансов, чем при ДАЭ. Часто встречается начало заболевания с ГСП (в 41 % случаев). Фебрильные приступы предшествуют началу ЮАЭ у 12 % пациентов. ГТКП при ЮАЭ сопровождаются напряжением и подергиваниями всего тела, возникают при пробуждении, длятся от нескольких секунд до нескольких минут. Развитие пациентов соответствует норме. У каждого 3-го больного встречаются проблемы с вниманием, концентрацией и памятью, при высокой эффективности лечения в ряде случаев эти нарушения могут уменьшаться.

**Терапия ЮАЭ** соответствует таковой при ДАЭ, однако применение этосуксимида в монотерапии нецелесообразно в связи с его неэффективностью при ГТКП [121].

**Юношеская миоклоническая эпилепсия.** Типичная ЭЭГ при синдроме ЮМЭ отличается генерализованными полиспайками и волнами частотой 3–6 Гц. ЮМЭ – генетически обусловленный синдром. Однако у большинства пациентов с ЮМЭ не обнаруживаются аномальные специфические гены, связанные с эпилепсией. В половине семей, в которых есть пациенты с ЮМЭ, сообщалось об эпилептических приступах у родственников. Тип наследования сложный. МРТ обычно не выявляет отклонений и не показана. Миоклонические приступы являются наиболее распространенным типом приступов и возникают у всех пациентов с ЮМЭ. Приступы этого типа обычно возникают в течение 1–2 ч после пробуждения утром или после дневного сна (эпилепсия пробуждения), проявляются в виде резких и нерегулярных движений обеих рук. Иногда движения возникают только в пальцах, в связи с чем человек выглядит неуклюжим или склонным ронять вещи (предметы выпадают из рук). Примерно у 20 % пациентов миоклонические приступы возникают преимущественно на одной стороне тела, могут провоцироваться недосыпанием или мигающим светом. Часто встречаются изолированные мышечные судороги, которые возникают при засыпании. Они не являются истинными приступами.

Другие типы приступов при ЮМЭ включают ГТКП, которые наблюдаются почти у всех пациентов с ЮМЭ. Обычно они начинаются через несколько месяцев после начала миоклонических приступов. ГТКП также возникают по утрам, перед развитием тонико-клонических судорог может возникнуть серия миоклонических подергиваний. Абсансные приступы встречаются менее чем у половины пациентов с ЮМЭ; часто они очень короткие (длятся <10 с) и возникают не каждый день. При абсансных приступах при ЮМЭ возможно не столь выраженное нарушение сознания, как при абсансных приступах у пациентов с ДАЭ или ЮАЭ [124].

**Терапия ЮМЭ.** Терапия ЮМЭ, как правило, пожизненная (в 90 % достигается свобода от приступов). Пациентам с ЮМЭ очень важно избегать недосыпания, так как дефицит сна нередко провоцирует приступы; достаточно отдыхать и снижать уровень стресса с целью снижения вероятности развития приступов. Настоятельно рекомендуется избегать употребления алкоголя.

Препараты, назначения которых следует избегать при миоклонических приступах и абсансах: вигабатрин, тиагабин, габапентин, прегабалин, фенитоин, окскарбазепин и карбамазепин.

Вальпроаты высокоэффективны при ЮМЭ, однако они более не являются препаратами первого выбора для фертильных мужчин и женщин детородного возраста.

Ламотриджин широко применяется при ЮМЭ. Он эффективен при генерализованных судорогах и абсансах и только в редких случаях может ухудшать миоклонические приступы. Другие препараты, которые могут применяться в лечении ЮМЭ: сультам, левитирацетам, зонисамид, топирамат, клоназепам (в малых дозах) [27, 124].

**Проблемы, связанные с применением вальпроатов у женщин.** У детей, рожденных от женщин, получавших вальпроат во время беременности, в 40 % случаев выявляются серьезные нарушения развития, у 10 % – пороки развития плода; кроме того, у них в 5 раз выше риск развития детского аутизма.

По рекомендациям Агентства по контролю над качеством лекарств и медицинских препаратов Великобритании (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA), «вальпроаты не следует назначать беременным, женщинам или девушкам, способным к деторождению, если они не получают высокоэффективные средства контрацепции (внутриматочная спираль или имплантат). Ежегодно каждая женщина, принимающая вальпроат, должна подписывать форму подтверждения риска (информированного согласия) вместе со своим лечащим врачом» [65].

**Проблемы, связанные с применением вальпроатов у мужчин.** В настоящее время появились данные о том, что вальпроат может оказывать негативное влияние на репродуктивные функции не только женщин, но и пациентов мужского пола. В апреле 2024 г. на сайте Росздравнадзора было опубликовано информационное письмо. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения доводит до сведения специалистов системы здравоохранения новые данные по безопасности лекарственных препаратов с вальпроевой кислотой. В связи с полученными новыми данными о потенциальном риске нарушения развития детей, рожденных от отцов, получавших вальпроат во время беременности, врач, назначающий вальпроаты пациентам мужского пола, должен: 1) проинформировать пациента о риске нарушений нервно-психического развития у детей и обсудить с пациентом альтернативные варианты лечения; 2) не реже 1 раза в год обсуждать необходимость применения эффективных методов контрацепции при применении вальпроатов и в течение 3 мес после их отмены; 3) проводить по крайней мере ежегодно оценку схемы лечения специалистом, имеющим опыт лечения эпилепсии или биполярных расстройств; 4) ежегодно заполнять форму информированного согласия о рисках (Annual Risk Acknowledgement Form, ARAF); 5) предоставить

пациентам новую брошюру с данной информацией. Пациент не должен сдавать сперму во время лечения вальпроатом и 3 мес после прекращения; если мужчина планирует зачать ребенка, следует проконсультироваться с врачом, чтобы обсудить альтернативные варианты лечения еще до момента прекращения контрацепции; мужчина и его партнерша должны проконсультироваться с лечащим врачом в случае беременности, если партнер принимал вальпроаты за 3 мес до зачатия.

По требованию MHRA, с 22 января 2024 г. в Великобритании «вальпроат нельзя назначать вновь выявленным пациентам, мужчинам или женщинам, моложе 55 лет, за исключением случаев, когда два специалиста независимо друг от друга рассмотрят и задокументируют, что другого эффективного или переносимого лечения не существует, или есть веские причины, по которым репродуктивные риски не учитываются».

Топирамат также повышает риск пороков развития плода при приеме препарата женщиной во время беременности.

**Когнитивные и поведенческие нарушения, связанные с АЭП.** Также важной проблемой является риск развития когнитивных и речевых нарушений при приеме АЭП, включая топирамат. По данным рандомизированного клинического исследования с участием 120 пациентов с возрастзависимой фокальной эпилепсией детского возраста [58] было выявлено, что при приеме топирамата у детей ухудшается способность решать языковые задачи (итоговый речевой тест TOPS). Возможны следующие когнитивные и речевые нарушения при приеме топирамата:

- когнитивные нарушения: затруднения в запоминании, концентрации внимания и других умственных операциях;
- нарушение памяти, затрудненный поиск нужных слов и общее замедление скорости когнитивной обработки;
- речевые нарушения: неспособность эффективно общаться, включая проблемы с подбором слов, структурой предложений и общей беглостью речи;
- проблемы с вниманием: неспособность концентрироваться, рассеянность или трудности при решении нескольких задач одновременно.

Проблемы с концентрацией внимания могут затруднить выполнение рутинных дел по дому или помешать пациенту добиться успеха в учебе или на работе [117].

C.С. Hansen и соавт. (2018) акцентируют внимание на агрессивном поведении, являющемся частым или очень частым ПЭ таких АЭП, как леветирацетам, пе-

рампанел и топирамат [59]. Как указывается в инструкциях по применению данных АЭП, леветирацетам часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ) вызывает депрессию, враждебность/агрессию, беспокойство, бессонницу, нервозность/раздражительность; чаще у детей и подростков встречаются возбуждение (3,4 %), перепады настроения (2,1 %), аффекты (1,7 %), агрессия (8,2 %), поведенческие нарушения (5,6 %). Перампанел часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ) вызывает агрессию, гнев, тревогу, замешательство, раздражительность; при этом агрессия чаще встречается у подростков. Топирамат очень часто ( $\geq 1/10$ ) вызывает депрессию, часто – раздражительность, брадифрению, бессонницу, нарушения речи, тревогу, спутанность сознания, дезориентацию, агрессию, изменение настроения, возбуждение, гнев, нарушение поведения. Раздражительность и языковые нарушения наиболее распространены ( $> 5$  %); у детей чаще (более чем в 2 раза) встречаются суицидальные мысли, поведенческие нарушения, агрессия.

М.Н. Rogwal и соавт. (2024) представили анализ частоты отчетов о «суицидальном и самоповреждающем поведении», зарегистрированных в период с 2004 по 2020 г. при применении 25 АЭП (бриварацетам, каннабидиол\*, карбамазепин, клобазам, клоназепам, диазепам, эсликарбазепин, фелбамат\*, габапентин, лакосамид, ламотриджин, леветирацетам, окскарбазепин, перампанел, фенобарбитал, фенитоин, прегабалин, примидон, руфинамид, стирипентол, тиагабин, топирамат, вальпроат, вигабатрин, зонисамид). Значительный относительный коэффициент риска ( $> 1$ ,  $p < 0,05$ ) зарегистрирован при применении следующих АЭП: диазепам, прегабалин, бриварацетам, габапентин, клоназепам, зонисамид, лакосамид и леветирацетам [97].

У детей с энцефалопатией развития и эпилептической (ЭРЭ) леветирацетам, перампанел, бриварацетам, топирамат, зонисамид могут вызывать психические и поведенческие нарушения (агрессия, враждебность, раздражительность), а топирамат и зонисамид – речевые и когнитивные нарушения [113]. У взрослых, по данным С. Dusanter и соавт. (2023), общее негативное влияние на когнитивные функции могут оказывать топирамат и вальпроат; карбамазепин и зонисамид могут негативно влиять на вербальную память и речевые навыки, окскарбазепин и лакосамид – вызывать нарушение зрительного восприятия [44].

Сейзар не оказывает негативного влияния на когнитивные функции, аффективную сферу и поведение и в связи с этим представляет собой оптимальный вариант стартового препарата. Однако существуют терапевтические ситуации, когда попытки отменить вальпроат

\* Препарат не зарегистрирован в РФ.

вызывают выраженное ухудшение. И в этих случаях, в том числе и у женщин детородного возраста, альтернативным решением может быть снижение дозы вальпроата с добавлением ламотриджина [116].

#### Применение Сейзара в лечении ДАЭ, ЮАЭ и ЮМЭ.

Сейзар может быть назначен в монотерапии типичных абсансов у детей с 3 лет. Средняя терапевтическая доза Сейзара составляет 3–10 мг/кг/сут у детей (100–400 мг/сут у взрослых). Важно отметить возможность однократного приема в сутки. Необходимо медленно титровать Сейзар, что позволяет улучшить переносимость терапии и избежать возникновения аллергических реакций. В соответствии с инструкцией по применению Сейзара у детей с 12 лет и взрослых рекомендуется начинать лечение с 25 мг/сут, а у детей младшего возраста – с 0,15 мг/кг/сут (при сопутствующем приеме вальпроата), 0,3 мг/кг/сут (без сопутствующих АЭП, оказывающих влияние на ферменты печени) и 0,6 мг/кг/сут (при сочетании с индукторами ферментов печени). Начальную дозу рекомендуется принимать в течение 2 нед с дальнейшим повышением на 12,5–25,0 мг с интервалом в 1–2 нед. Терапевтическая концентрация препарата в крови составляет 4–10 мкг/мл [63].

Сейзар (ламотриджин) – лучший АЭП в стартовой терапии абсансов у детей с первым уровнем доказательности, по мнению исследователей [36, 48].

**Заключение.** Клиническая картина ДАЭ, ЮАЭ и ЮМЭ имеет высокий уровень вариабельности, который создает сложности в диагностике, несмотря на хорошую представленность данной темы в литературе.

Противосудорожные свойства ламотриджина и вальпроатов сопоставимы или равны (в зависимости от приступов разного типа), при этом ламотриджин имеет значительно меньше ПЭ по сравнению с вальпроевой кислотой, а также, в отличие от этосуксимида, хороший профиль эффективности в отношении ГСП. Поэтому возникает дилемма балансировки между эффективностью в отношении приступов, ПЭ и риском аггравации приступов.

Переносимость в сочетании с эффективностью и благоприятным влиянием Сейзара на настроение, когнитивные функции и качество жизни делает данный препарат особенно перспективным в применении у детей и подростков.

*Доклад иллюстрирован клиническими примерами.*

#### Особенности терапии абсансной эпилепсии в подростковом возрасте

*Сергей Георгиевич Бурд, д.м.н., профессор, руководитель отдела эпилепсии и пароксизмальных состояний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, профессор кафедры неврологии, нейрохи-*

*рургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва).*

Эпилепсия является наиболее часто встречающимся неврологическим расстройством в подростковом возрасте с распространенностью примерно 1 случай на 1000 детей в возрасте 14–16 лет (R.E. Appleton и соавт., 1997; D. Chadwick, 1996).

Подростковый возраст – переход от детства к взрослому состоянию; это особый период, когда многие молодые люди становятся более независимыми и хотят сделать собственный выбор в своей жизни; подростки меняют стиль и образ жизни (больше могут доверять сверстникам, чем родителям); меняются увлечения (дискотеки, видеоигры, алкоголь, сексуальные отношения и т.д.).

Распространенность разных типов эпилептических приступов значительно отличается у детей и взрослых (Ю.Б. Белоусов и соавт., 2004; Н.А. Шнайдер и соавт., 2012; L. Forsgren и соавт., 2005). Доля различных типов эпилептических приступов у детей: первично-генерализованные тонико-клонические, тонические, клонические – 40 %, миоклонические – 4 %, абсансы – 5 %, парциальные с вторичной генерализацией или без нее – 50 %, недифференцированные – 1 %. Доля различных типов эпилептических приступов у взрослых: первично-генерализованные тонико-клонические, тонические, клонические – 30 %, миоклонические – 1 %, абсансы – 1 %, парциальные с вторичной генерализацией или без нее – 70 %, недифференцированные – 6 % (Ю.Б. Белоусов и соавт., 2004; Н.А. Шнайдер и соавт., 2012; L. Forsgren и соавт., 2005).

Важность правильной диагностики эпилепсии в подростковом возрасте очевидна, так как правильное установление диагноза эпилепсии определяет прогноз, а следовательно, и перспективы и ограничения, в том числе в отношении обучения, выбора профессии и т.д. При необходимости целесообразен пересмотр диагноза, что позволит подтвердить или опровергнуть эпилепсию и обеспечить оптимальную терапию. Правильное установление формы эпилепсии важно для определения долгосрочного прогноза и выбора наиболее подходящих АЭП.

Особые проблемы лечения эпилепсии у подростков включают вопросы независимости и самостоятельности в принятии решений в отношении лечения эпилепсии, а также образа жизни в целом.

Важные вопросы, особенно актуальные в подростковом возрасте, включают получение образования (специальное, высшее), организацию досуга, негативное влияние при эпилепсии нарушения режима сна, приема алкоголя; отношения подростка с семьей и друзьями; вопросы планирования беременности (включая

влияние АЭП на плод); выбор методов контрацепции и потенциальное взаимодействие между АЭП и оральными контрацептивными средствами; риск передачи эпилепсии своим детям. Важно обсуждать с пациентом-подростком необходимость регулярного наблюдения у врача, в том числе в тех ситуациях, когда справиться с эпилепсией трудно, особенно если приступы частые или возникают ПЭ АЭП.

Нарушения приверженности лечению нередко встречаются у подростков. Большинство подростков уверены в наличии у них адекватных знаний о том, как принимать назначенные им препараты; при этом 35–55 % из них нарушают режим приема АЭП. Основные причины этого – забывчивость, отсутствие препарата под рукой, ПЭ и «социальные причины» (M. Asato и соавт., 2009).

Подростковый период – важное время для установления правильного диагноза, проведения дифференциальной диагностики (дифференцирования эпилепсии от других пароксизмальных, но не эпилептических расстройств/состояний). Основные состояния, требующие дифференциальной диагностики с эпилепсией, в подростковом возрасте: вазовагальные синкопе, мигрень с аурой («классическая» мигрень), неэпилептические (псевдоэпилептические) состояния, употребление психоактивных веществ (G.A. Ricourte и соавт., 1992).

Подростков с эпилепсией можно разделить на 2 группы: 1) с началом приступов в детском возрасте (диагноз уже установлен; терапия подобрана или не подобрана – приступы продолжаются); 2) с началом приступов в подростковом возрасте.

Факторы, которые необходимо учитывать при назначении АЭП в подростковом возрасте (P. Camfield, 2017):

- перестройка в структуре мозга: синаптический прунинг, повышение миелинизации и аксонального диаметра;
- нейроэндокринные изменения;
- начало половой жизни;
- психологическое развитие подростка с эволюцией от раннего подросткового возраста к взрослой фазе (18–21 год), характеризующейся формированием взрослого логического мышления;
- физиологические перестройки (рост трубчатых костей и т.д.).

**Принципы лечения абсансных эпилепсий в подростковом возрасте.** По данным К.А. Myers (2022), в лечении генетических генерализованных эпилепсий (ГГЭ) часто применяются вальпроат (до 60 мг/кг/сут), этосуксимид (начальная доза – 250 мг/сут у детей до 6 лет, 500 мг/сут у детей старше 6 лет, максимально до 1500 мг/сут); ламотриджин (100–400 мг/сут); леветирацетам (максимальная доза – 3000 мг/сут); клобазам (для пациентов

с массой тела <30 кг начальная доза составляет 5 мг/сут, повышение дозы по 5 мг/нед, максимальная доза – 30 мг/сут; при массе тела >30 кг начальная доза составляет 10 мг/сут, повышение дозы по 10 мг/нед, максимальная доза – 40 мг/сут) [85].

При ГГЭ не рекомендовано применение следующих АЭП: карбамазепин, габапентин, фенитоин, прегабалин, вигабатрин.

По данным К.Ю. Мухина и соавт. (2023), в лечении абсансов наиболее эффективны вальпроат, бензодиазепины, ламотриджин и этосуксимид; в лечении миоклонических приступов – вальпроат, бензодиазепины, леветирацетам и этосуксимид.

В соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России по лечению эпилепсии и эпилептического статуса у взрослых и детей (2022) при впервые диагностированной генерализованной эпилепсии (генерализованных приступах) в России в режиме монотерапии разрешены к применению бензобарбитал, вальпроевая кислота, карбамазепин, клоназепам, ламотриджин, окскарбазепин, примидон, топирамат, фенитоин, фенобарбитал. Наиболее часто генерализованные формы эпилепсии дебютируют в детском и подростковом возрасте. Рекомендуется применение ламотриджина в качестве монотерапии абсансов [48] и в дополнительной терапии фокальных [107] и генерализованных [43, 118] эпилептических приступов (включая тонико-клонические и приступы при СЛГ) (уровень убедительности рекомендаций – В; уровень достоверности доказательств – 2) [8, 9].

L.M. Frank и соавт. (1999) опубликовали результаты двойного слепого плацебоконтролируемого исследования с открытым подбором дозы ламотриджина в монотерапии типичных абсансов у детей. У 82 % была достигнута ремиссия уже на стадии начального подбора дозы; 62 % пациентов сохранили полный контроль приступов через 4 нед плацебоконтролируемого периода [48].

Рекомендуется применение этосуксимида в качестве монотерапии у детей с типичными абсансами [29], миоклонически-атоническими приступами, миоклоническими приступами в возрасте от 6 лет и старше (уровень убедительности рекомендаций для абсансов – А; уровень достоверности доказательств – 1) [8, 9]. В качестве препарата для лечения типичных абсансов при ДАЭ этосуксимид продемонстрировал свое превосходство над вальпроевой кислотой и ламотриджином [29].

По мнению В.А. Карлова, собственные данные «позволяют квалифицировать ламотриджин как АЭП, отвечающий требованию «широта действия – мишень». Мишенью являются абсансы и их корреляты в ЭЭГ, где он может быть применен с 3 лет».

По данным С. Varesio и соавт. (2020), основными диагнозами у подростков с ГГЭ были следующие

формы идиопатической генерализованной эпилепсии (ИГЭ): ЮАЭ, ЮМЭ и эпилепсия с изолированными ГСП. Авторы изучали влияние на качество жизни подростков с ГГЭ таких факторов, как особенности течения эпилепсии и наличие аффективной симптоматики. Применялся краткий опросник о состоянии здоровья (SF-36) и качества жизни, связанного со здоровьем, которое суммируется в баллах по 2 компонентам: физический компонент (PCS: физические функции, боль и общее состояние здоровья) и психический (MCS: социальное функционирование, эмоциональное благополучие и энергия). Авторы сделали выводы о том, что аффективные симптомы часто встречаются у подростков с ГГЭ и могут влиять на воспринимаемое качество жизни этих пациентов; частота приступов значительно влияет на социально-эмоциональное качество жизни; аффективные симптомы в значительной степени влияют на физические аспекты качества жизни; в связи с этим при лечении подростков с эпилепсией необходимо своевременное выявление аффективных нарушений в этой педиатрической популяции [126].

По данным R. Moavero и соавт. (2018), лечение эпилепсии у детей требует тщательной оценки профиля безопасности и переносимости АЭП; при назначении АЭП необходимо минимизировать риски развития НЯ, включая неблагоприятное воздействие на различные органы, гематологические показатели, рост, в целом физическое развитие, половое созревание, моторное, когнитивное развитие и поведение. Сонливость/седативный эффект и изменения поведения, такие как раздражительность и нервозность, являются одними из наиболее часто наблюдаемых НЯ, связанных почти со всеми АЭП. Ламотриджин, габапентин, окскарбазепин и леветирацетам, по-видимому, являются наиболее хорошо переносимыми АЭП с частотой отмены  $\leq 2\%$  [81].

По данным E. V. Posner и соавт. (2005), ламотриджин раньше считался препаратом 2-й линии и оставался как резерв для лечения резистентных к терапии абсансов. Но со временем он стал применяться значительно чаще и особенно ценится в ситуациях, когда вальпроат натрия приводит к увеличению массы тела, а также у женщин детородного возраста [98].

В настоящее время стала обсуждаться возможность негативного влияния вальпроата на репродуктивные функции не только у женщин, но и у мужчин. Ретроспективное наблюдательное исследование показало возможную связь между использованием вальпроата мужчинами в период зачатия и повышенным риском нарушений развития нервной системы у детей.

В настоящее время появилась рекомендация о том, что при применении вальпроата у мужчин в качестве меры предосторожности они и их партнерши должны использовать эффективные методы контра-

цепции. Врачам рекомендовано информировать пациентов-мужчин, которые могут стать отцами детей, об этом возможном повышенном риске и о необходимости использовать эффективную контрацепцию во время лечения вальпроатом и в течение как минимум 3 мес после прекращения приема вальпроата [17].

В соответствии с рекомендациями NICE по лечению эпилепсии у детей, подростков и взрослых при абсансах (включая детскую абсансную эпилепсию) рекомендовано применение этосуксимида в качестве терапии 1-й линии. Если терапия 1-й линии не дала результатов, возможно применение вальпроата натрия в качестве монотерапии 2-й линии или дополнительного лечения при абсансах у следующих категорий пациентов: 1) мальчики всех возрастов; 2) девочки в возрасте до 10 лет, которым вряд ли понадобится лечение, когда они достигнут детородного возраста; 3) женщины, которые не могут иметь детей. Если терапия 2-й линии неэффективна при абсансных приступах, рекомендовано рассмотреть вопрос о назначении ламотриджина или леветирацетама в качестве монотерапии 3-й линии или дополнительных вариантов лечения.

При абсансах в сочетании с другими видами приступов (или с риском их возникновения) в качестве вариантов лечения 1-й линии возможно назначение ламотриджина или леветирацетама у женщин и девочек, способных иметь детей (включая молодых девушек, которым, вероятно, потребуется лечение, когда они достигнут репродуктивного возраста), с абсансами и другими типами приступов (или с риском их возникновения). Показаниями к применению леветирацетама являются миоклонические приступы у взрослых и подростков старше 12 лет с ЮМЭ, первично-генерализованные судорожные (тонико-клонические) приступы у взрослых и подростков старше 12 лет с ИГЭ (табл. 1).

Сейзар обладает хорошей переносимостью у пациентов женского пола. Препарат не оказывает влияния на гормональный статус женщин. В связи с этим «переключение в пубертате» на ламотриджин имеет большое значение. Сейзар сохраняет когнитивные функции пациентов, соответственно, способствует получению образования; не оказывает косметических ПЭ и не вызывает изменения внешности пациентов (в том числе отсутствие гирсутизма, ожирения); не оказывает неблагоприятного влияния на такие аспекты жизни женщины, как внешность и красота, создание семьи, материнство, здоровье потомства, а также здоровье женщин в старшем и пожилом возрасте (включая гормональные изменения в связи с менопаузой и плотность костной ткани). Поэтому Сейзар является оптимальным препаратом для стартовой терапии у женщин детородного возраста.

**Таблица 1.** Возможные варианты терапии абсансной эпилепсии, резистентной к антиэпилептическим препаратам первой линии [101]  
**Table 1.** Possible treatment options for absence epilepsy resistant to first-line antiepileptic drugs [101]

«Старые» терапевтические возможности при резистентности абсансов “Old” therapeutic options for resistant absences	Эффективность и характеристики Efficiency and characteristics
Клобазам, клоназепам и ацетазоламид Clobazam, clonazepam and acetazolamide	Клоназепам применяется чаще всего, но возможно развитие толерантности. Применяется только в сочетании с терапией детской абсансной эпилепсии первой линии. Ацетазоламид применяется редко из-за серьезных побочных эффектов (камни в почках) Clonazepam is most commonly used, but tolerance may develop. It is used only in combination with first-line therapy for childhood absence epilepsy. Acetazolamide is rarely used due to serious side effects (kidney stones)
«Новые» терапевтические возможности при резистентности абсансов “New” therapeutic options for resistant absences	Эффективность и характеристики Efficiency and characteristics
Леветирацетам Levetiracetam	Противоречивые данные относительно эффективности; возможно применение в монотерапии**. Возможно применение в комбинации с вальпроатом, ламотриджином, этосуксимидом Conflicting data regarding efficacy; may be used in monotherapy**. May be used in combination with valproate, lamotrigine, ethosuximide
Топирамат Topiramate	Неэффективен в монотерапии. Возможно применение в комбинации с вальпроатом, ламотриджином, этосуксимидом Ineffective in monotherapy. Can be used in combination with valproate, lamotrigine, ethosuximide
Зонисамид Zonisamide	Возможно применение в монотерапии; эффективность в комбинации с другими антиэпилептическими препаратами требует изучения Can be used in monotherapy; efficacy in combination with other antiepileptic drugs requires study
Экспериментальные терапевтические возможности при резистентности абсансов Experimental therapeutic options for resistant absence seizures	Эффективность и характеристики Efficiency and characteristics
Перампанел, эпидиолекс* Perampanel, epidiolex*	Перампанел может применяться в качестве дополнительной терапии при идиопатической генерализованной эпилепсии с абсансами, пока нет доказательств — для лечения детской абсансной эпилепсии. Эпидиолекс* применялся только в моделях животных Perampanel may be used as adjunctive therapy in idiopathic generalized absence epilepsy, as there is no evidence for the treatment of childhood absence epilepsy. Epidiolex* has only been used in animal models

**Заключение.** Подростки с эпилепсией — возрастная категория пациентов, требующая особого внимания.

При назначении АЭП у подростков с эпилепсией должны учитываться не только медицинские показания, но и социально-медицинские аспекты.

Сейзар является препаратом выбора у подростков с эпилепсией (особенно девочек-подростков) с учетом эффективности не только при эпилепсии, но и влияния на коморбидную патологию.

**Редкие формы эпилепсий с абсансами. Болезнь де Виво**

*Ольга Ильинична Шестакова, к.м.н., руководитель Центра неврологии и эпилептологии св. Пантелеймона при МЦСМ «Евромед», член Ассоциации специалистов по клинической нейрофизиологии, врач-невролог БУЗОО «Областная детская клиническая больница» (Омск).*

Синдром недостаточности GLUT1, или болезнь де Виво, — редкое генетическое заболевание, пора-

\*Препарат не зарегистрирован в РФ.

\*\*В РФ леветирацетам не зарегистрирован в монотерапии у детей.

жающее центральную нервную систему и проявляющееся различной неврологической симптоматикой.

Болезнь де Виво была описана в 1991 г. как «развивающаяся детская энцефалопатия с когнитивными нарушениями, спастичностью, атаксией, дистонией и эпилепсией, резистентной к противоэпилептическим препаратам» [10].

Заболеваемость не зависит от возраста, пола или национальности. Дебют синдрома приходится на раннее детство (первые 18 мес жизни). Заболевание вызвано мутациями в гене *SLC2A*, который кодирует белок-транспортер глюкозы 1-го типа, отвечающий за перенос глюкозы через гематоэнцефалический барьер. В результате таких мутаций функция белка GLUT1 нарушается, тем самым полностью блокируется или значительно снижается поступление в клетки головного мозга главного источника энергии – глюкозы, необходимой для полноценного энергетического обмена в тканях мозга. В большинстве случаев причиной заболевания является гетерозиготная мутация в гене *SLC2A1*, возникшая *de novo*. Встречается передача патогенного варианта от родителя с легкой формой заболевания, обусловленной, вероятно, тканевым мозаицизмом.

Описаны редкие случаи аутосомно-рецессивного типа наследования заболевания [22, 36, 112].

Неэпилептической формой заболевания страдают около 10 % пациентов. В данном случае преобладают ярко выраженные двигательные расстройства, такие как пароксизмальная дискинезия, атаксия, дистония. Классическая форма встречается у 90 % пациентов и обычно проявляется уже в первые месяцы жизни в виде эпилептических приступов, устойчивых к противосудорожной терапии. У 1/3 младенцев отмечаются быстрые подергивания глазных яблок, часто сопровождающиеся поворотами головы в том же направлении. Кроме вышперечисленного, для классической формы синдрома характерны задержка психомоторного развития, спастичность, атаксия, дизартрия, головные боли, гиперкинезы, формирующаяся микроцефалия [10].

**Типы приступов при синдроме недостаточности GLUT1.** Синдром недостаточности GLUT1 является причиной заболевания в 10–12 % случаев эпилепсии с абсансами (типичными и атипичными); в 0,7–1 % случаев тонико-клонических приступов; в 0–5 % случаев при миоклонических, атонических и миоклонически-атонических приступах; в 0,6 % случаев приступов с рефрактерным течением; в 2,7 % случаев эпилепсий с интеллектуальным дефицитом и/или различными двигательными расстройствами.

Клинические фенотипы синдрома недостаточности GLUT1 часто имеют фенотипическое сходство с классическими синдромами ИГЭ, такими как ДАЭ, ЮАЭ, ЮМЭ и, реже, эпилепсией с изолированными судорожными приступами [66, 75, 76, 99, 128].

Алгоритм действий врача при подозрении на синдром недостаточности GLUT1 приведен на рис. 1.

Специфическим маркером синдрома недостаточности GLUT1 является низкая концентрация глюкозы в спинномозговой жидкости (<2 мкмоль/л). Соотношение уровней глюкозы в спинномозговой жидкости и в крови обычно составляет <0,4.

По данным Е.Г. Лукьяновой и соавт. (2021), в настоящее время единственным эффективным подходом к лечению синдрома недостаточности GLUT1 является КД. Главным источником энергии для организма служит глюкоза. В здоровом организме белок GLUT1 переносит глюкозу в необходимых количествах через гематоэнцефалический барьер, доставляя ее в мозг. При синдроме недостаточности GLUT1 этот процесс нарушен. В таких условиях организм способен использовать кетоновые тела в качестве альтернативного источника энергии. При соблюдении КД образуется достаточное количество кетоновых тел, способных проникать сквозь гематоэнцефалический барьер и попадать в мозг, тем самым поддерживается адекватный энергетический обмен организма [12].

Подходы к лечению представлены в клинических рекомендациях Минздрава России по лечению синдрома недостаточности GLUT1 [11], а также в клинических рекомендациях «Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей» (2022).

Представлен клинический пример эффективности КД у ребенка 10 лет, наблюдающегося с диагнозом: «Эпилептическая ЭРЭ, связанная с недостаточностью GLUT1, с миоклоническими абсансами, приступами эпилептического негативного миоклонуса».

Представлены результаты анализа собственных данных 68 пациентов (28 мужчин, 40 женщин), у которых были выявлены различные мутации в генах, предположительно являющихся причиной эпилепсии. Из них в 50 случаях мутации были подтверждены секвенированием по Сэнгеру (8 – унаследованные, 42 – *de novo*). Среди них 4 пациента с синдромом дефицита GLUT1, мутацией в гене *SLC2A1*, достигшие ремиссии длительностью не менее 6–12 мес: 3 пациента достигли ремиссии на фоне КД и 1 – на фоне приема комбинации вальпроата и топирамама, этот пациент также получал КД.

В целом при эпилепсиях с лежащей в их основе генетической мутацией получены доказательства преимущества политерапии над монотерапией.

В 33 % случаев ремиссии при генетических эпилепсиях она была достигнута на фоне дуотерапии (леветирацетам + ламотриджин, леветирацетам + этосуксимид), в 19 % случаев – на фоне терапии 3 АЭП (вальпроат + перампанел + этосуксимид; леветирацетам + ламотриджин + этосуксимид; зонисамид + ламотриджин + этосуксимид).

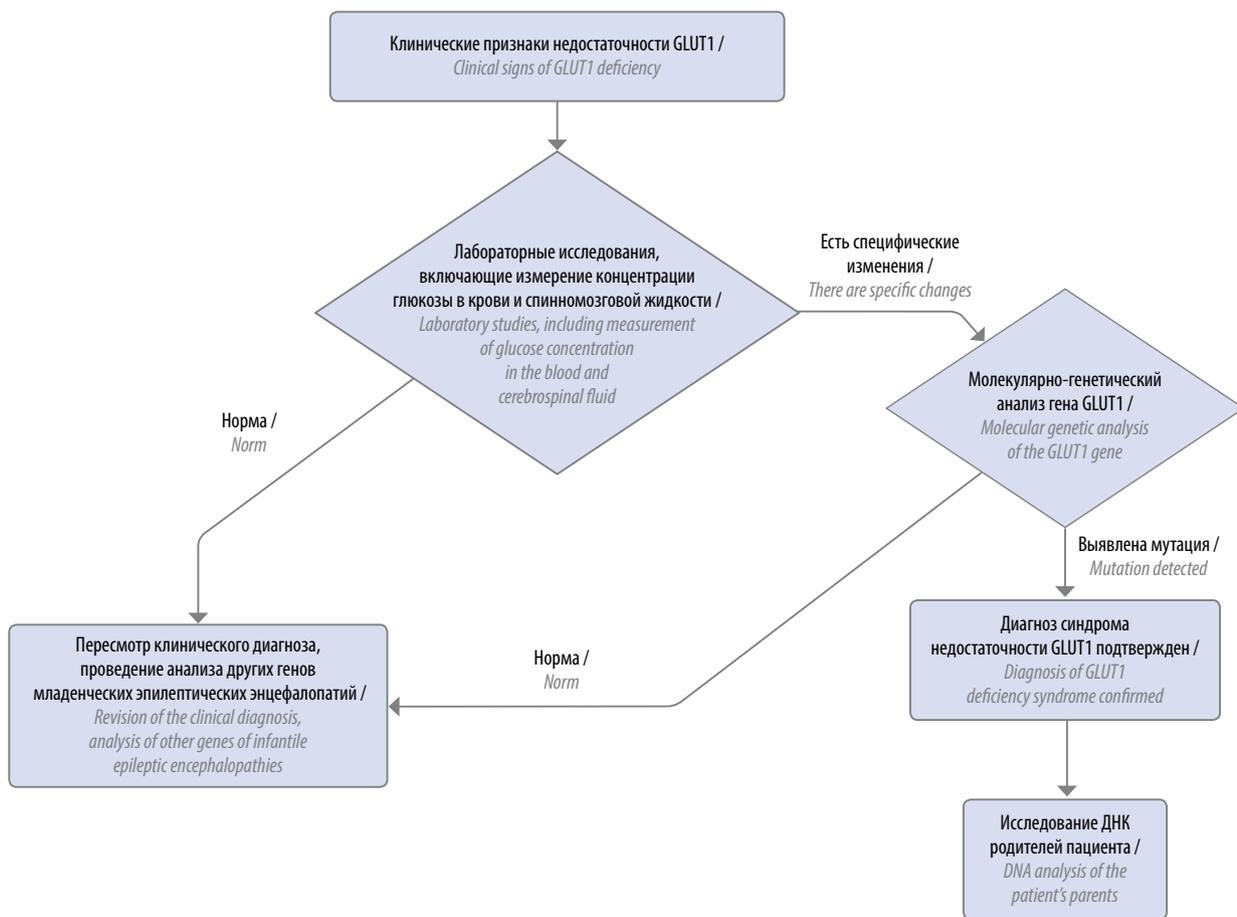


Рис. 1. Алгоритм действий врача при подозрении на синдром недостаточности переносчика глюкозы 1-го типа [10]

Fig. 1. Algorithm of actions for a physician in case of suspected glucose transporter type 1 deficiency syndrome [10]

Успех антиэпилептической терапии с достижением ремиссии был получен при мутациях *SCN1A*, *DEPDC5*, *PCDH19*, *SLC2A1*, *KIAA2022*, *SCN8A* и реже при других мутациях.

У 13 % пациентов получена эффективность при применении КД при мутациях *SCN1A*, *SLC2A1*, *KIAA2022*, *UGDH*, *DYRK1A*, *UBE3A*, *NBEA*.

По данным E. Kossoff и соавт. (2018), оценивать эффект КД нужно не ранее чем через 3 мес после ее введения. Эффективность КД может проявляться в период от 14 дней до 18 мес после введения. В среднем на фоне КД 10 % пациентов навсегда избавляются от приступов, у 15 % пациентов количество приступов сокращается на 90 %, у 25 % – на 50 %. Если приступы учащаются в течение 1–2 нед после начала КД, лечение может быть немедленно прекращено. У детей с уменьшением приступов более чем на 50 % КД часто прекращается примерно через 2 года [71].

E. van der Louw и соавт. (2021) опубликовали клинические рекомендации по проведению грудного вскармливания во время кетогенной диетотерапии у детей

раннего возраста с эпилепсией. Опубликованные ранее современные международные работы не содержали рекомендаций по включению грудного вскармливания в состав КД, в отличие от других заболеваний, таких как фенилкетонурия или другие врожденные нарушения обмена веществ. Авторы представили практические рекомендации, основанные на консенсусе экспертов, по данным международного опроса [125].

Стратегии введения КД в сочетании с грудным вскармливанием: 1) смешивание сцеженного грудного молока с кетогенной смесью; 2) кетогенная смесь для кормления из бутылочки вводится перед грудным вскармливанием; 3) чередование кетогенной смеси 3–4 раза в день при грудном вскармливании, начиная с грудного вскармливания, за которым следует кетогенная смесь. Основные преимущества сохранения грудного вскармливания в сочетании с КД: 1) желание матери; 2) связь ребенка с матерью; 3) уменьшение риска развития инфекций; 4) грудное вскармливание помогает справиться с эпизодами интеркуррентных заболеваний; 5) меньше частота запора; 6) поддержи-

ваются адекватный кетоз, несмотря на низкое кетогенное соотношение, и для матери разрешено употребление в пищу углеводов; 7) меньше ПЭ в начале лечения; 8) если КД неэффективна, грудное вскармливание можно продолжить.

### Эпилепсия с миоклоническими абсансами

*Максим Анатольевич Ямин, к.м.н., руководитель центра неврологии, эпилептологии и ботулинотерапии МЦ «Гиппократ 21 век», ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом мануальной терапии и рефлексотерапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ростов-на-Дону).*

В 1969 г. С.А. Tassinari и соавт. описали очень редкий синдром генерализованной эпилепсии у детей – эпилепсию с миоклоническими абсансами (ЭМА) [114]. В соответствии с классификацией эпилептических приступов ILAE 2017 абсансы относятся к приступам с генерализованным началом, немоторным и делятся на типичные, атипичные, миоклонические и абсансы с миоклонией век [46]. По классификации ILAE 2017 г. [104] ЭМА относится к генерализованным формам эпилепсии, генетической этиологии. По классификации эпилептических синдромов ILAE 2022 эпилептические синдромы с абсансами можно разделить на синдромы с типичными абсансами и с атипичными абсансами. Синдромы с типичными абсансами делятся на синдромы ИГЭ (ДАЭ, ЮАЭ, ЮМЭ), син-

дромы ГГЭ (ЭМА, эпилепсия с ФА, синдром недостаточности GLUT1). Атипичные абсансы встречаются при фокальных эпилепсиях и синдромах ГГЭ: фокальных эпилепсиях, ГЭФС+ (синдроме Драве), СЛГ, ЭМАП. Таким образом, ЭМА относится к синдромам ГГЭ.

Частота ЭМА оставляет 0,5–1,0 % всех случаев эпилепсии; 70 % пациентов – мужчины; 70 % имеют умственную отсталость [110].

Обязательными диагностическими критериями являются миоклонические абсансы как преобладающий тип приступа и характерные изменения на ЭЭГ (регулярный генерализованный спайк-волновой паттерн частотой 3 Гц, синхронизированный по времени с миоклоническими подергиваниями).

Критерии исключения данного синдрома:

- типы приступов: фокальные, атонические, миоклонически-атонические, тонические;
- ЭЭГ-признаки: фокальное замедление, односторонние фокальные спайки, генерализованные медленные комплексы спайк–волна частотой <2 Гц, диффузное фоновое замедление, не ограничивающееся постиктальным периодом;
- дебют в возрасте до 1 года или после 12 лет;
- нарушения по данным МРТ, имеющие отношение к заболеванию, и течение заболевания – прогрессирующее снижение интеллекта вне зависимости от течения эпилепсии.

Настораживающие признаки: умеренная или выраженная интеллектуальная недостаточность, очаговые неврологические симптомы [110].

## Диагностические критерии ЭМА по новой классификации эпилептических синдромов ILAE от 2022 г. [110]

### Обязательные критерии

Приступы: миоклонические абсансы как основной тип.

ЭЭГ: регулярная генерализованная пик-волновая активность частотой 3 Гц, возникающая во время миоклонических подергиваний при абсансе.

### Настораживающие признаки

Неврологический статус: умеренная или выраженная интеллектуальная недостаточность. Очаговые неврологические симптомы.

### Критерии исключения

Приступы: фокальные, атонические, миоклонически-атонические, тонические.

ЭЭГ: региональное замедление; устойчивый фокус пик-волновой активности; генерализованная медленная пик-волновая активность <2 Гц (исключая ее возникновение в конце более быстрого разряда); диффузное замедление фона, не относящееся к постиктальному периоду.

Возраст дебюта: до 1 года и после 12 лет.

Нейровизуализация: нарушения по данным МРТ, имеющие отношение к заболеванию.

Течение заболевания: прогрессирующее снижение интеллекта вне зависимости от течения эпилепсии.

МРТ выполняется только для исключения другой этиологии эпилепсии.

### Основные критерии диагностики ЭМА:

- основные типы приступов – типичные абсансы + ГТКП;
- дебют от 1 до 12 лет (пик – 7 лет);
- частота приступов – несколько раз в день; провоцирующие факторы – ГВ и фотостимуляция;
- характерные изменения на ЭЭГ – спайк-волновые разряды частотой 3 Гц, синхронизированные с мио-клоническими подергиваниями.

G. Videira и соавт. (2023) описали 7 детей с ЭМА (все пациенты мужского пола). Средний возраст начала приступов составил 5,2 года (диапазон от 3 до 8 лет). До дебюта эпилепсии у 2 пациентов когнитивное развитие соответствовало норме, а у 5 наблюдалась глобальная задержка развития или речевые нарушения. Только у 2 пациентов имелась положительная семейная история эпилепсии [127].

На интериктальной ЭЭГ во всех случаях выявлялась нормальная активность фона, а также регистрировалась спайк- и полиспайк-волновая эпилептиформная активность во сне; у 4 пациентов эпилептиформная активность была генерализованной, у 3 пациентов – преобладала в лобных отведениях. Иктальная ЭЭГ состояла из двусторонних, синхронных и ритмичных спайк-волновых комплексов частотой 3 Гц, синхронизированных по времени с миоклонусом. Триггерные факторы включали фотостимуляцию у 2 пациентов и ГВ у всех пациентов. Эпилептиформные разряды активировались во сне. МРТ головного мозга и кариотип во всех случаях не выявляли нарушений.

Лечение начиналось с вальпроата; 2-я линия терапии включала ламотриджин, этосуксимид, леветирацетам, клобазам и ацетазоламид. У 1 пациента отмечен временный эффект на КД. В большинстве случаев (6 из 7) возникла лекарственно-устойчивая эпилепсия, но рефрактерная фаза в результате разрешилась через 3,3 года после первого приступа. ЭЭГ нормализовалась у 5 пациентов. Несмотря на постепенное прекращение эпилептических приступов, когнитивные нарушения сохранялись во всех случаях со средним глобальным коэффициентом интеллекта 58,4 балла (диапазон от 52 до 77); 5 пациентов страдают синдромом дефицита внимания и гиперактивности, а 4 имеют поведенческие проблемы.

E.G. Carter и соавт. (2022) описали 10 пациентов с ЭМА (по 5 пациентов мужского и женского пола). Возраст начала заболевания – от 6 мес до 9 лет. Изолированные миоклонические абсансы регистрировались у 1 пациента, у 2 отмечено развитие эпилептического статуса миоклонических абсансов. Большинство

(6 из 10) пациентов принимали вальпроевую кислоту. В этой серии ни в одном из случаев не проводилась КД или стимуляция блуждающего нерва. Из 5 пациентов, прошедших генетическое тестирование, у 1 пациента был выявлен туберозный склерозный комплекс, у 1 – делеция 17p13.3 и еще у 1 – вероятно патогенная мутация в *SYNGAP1*. Нарушения обучения или задержка развития были отмечены у половины пациентов с ЭМА (5 из 10). В 2 случаях была выполнена каллозотомия (в одном из этих случаев – с прекращением приступов через 8 мес после операции; у второго пациента – с уменьшением приступов более чем на 50 % через 5 мес после операции) [31].

**Прогноз ЭМА.** ЭМА – пожизненное заболевание. В 60 % случаев имеет место фармакорезистентность. Прогноз более благоприятен, если миоклонические абсансы являются единственным типом приступов и контролируются медикаментозно.

**Принципы лечения эпилептических синдромов с абсансами.** В соответствии с рекомендациями NICE при абсансах (включая ДАЭ) препаратом 1-й линии является этосуксимид, препаратом 2-й линии – вальпроат\*\*\* или Сейзар (ламотриджин).

При абсансах в сочетании с другими видами приступов к препаратам 1-й линии относятся вальпроат натрия\*, ламо, леветирацетам, к препаратам 2-й линии – этосуксимид. Не рекомендованы для применения у пациентов с абсансами карбамазепин, габапентин, окскарбазепин, фенитоин, прегабалин, тиагабин, вигабатрин.

**Факторы резистентности абсансов при ИГЭ и ГГЭ.** Пациенты с ДАЭ, у которых самый короткий ЭЭГ-приступ до лечения был более продолжительным, с большей вероятностью достигают ремиссии, независимо от лечения [67]. При ДАЭ мутации в генах *SACNA1H* и *SACNA1I* были связаны с отсутствием реакции на этосуксимид, миссенс-полиморфизм в гене *ABCBI* – с отсутствием реакции на ламотриджин [51]. Генерализованные пробеги полиспайков и генерализованная пароксизмальная быстрая активность являются предикторами фармакорезистентности при ИГЭ и ГГЭ [35].

**Заключение.** Сейзар – препарат выбора при сочетании абсансов с другими типами приступов. Сейзар является препаратом 2-й линии после этосуксимида при изолированных абсансах. Сейзар – препарат первого выбора в качестве дополнительной терапии при неполной эффективности стартовой терапии у пациентов с абсансными формами эпилепсии.

*Доклад иллюстрирован клиническими примерами.*

\*Препарат не зарегистрирован в РФ.

\*\*\*Вальпроат может применяться у пациентов мужского пола и у девочек до 10 лет.

### Абсансы с миоклонией век. От типа приступа к синдрому

Михаил Валерьевич Бархатов, к.м.н., заведующий кабинетом эпилептологии и неврологии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России», главный детский невролог Минздрава России в Сибирском федеральном округе (Красноярск).

История изучения ЭМВ берет начало в 1932 г., с первого описания Radovici и соавт. приступов у 20-летней девушки, у которой с 10 лет наблюдались «частые, по типу спазмов, моргания век с ритмичным поворотом и приподниманием головы к солнцу». В 1977 г. Jeavons описал МВ с абсансами как отдельный клинко-электроэнцефалографический синдром. «Характерным приступом является короткий эпизод заметного подергивания век с отклонением глазных яблок вверх, сопровождающийся генерализованным разрядом спайк-волн и возникающий при закрывании глаз. Все пациенты фотосенситивны. Средний возраст дебюта — 6 лет» (Jeavons, 1977). В течение длительного времени данный синдром носил название «миоклония век с абсансами». В дальнейшем было предложено название «синдром Дживонса» (Dalla Bernardina и соавт., 1989; Gobbi и соавт., 1989; R.E. Appleton и соавт., 1993; Bianchi and Italian League Against Epilepsy, 1995; C.D. Ferrie и соавт., 1996; Giannakodimos, Panayiotopoulos, 1996; C.P. Panayiotopoulos и соавт., 1996; P. Striano и соавт., 2002; C.D. Ferrie, 2004; C.P. Panayiotopoulos, 2005).

По международной классификации эпилептических синдромов ILAE 2022, синдром Дживонса носит название «эпилепсия с миоклонией век» и относится к эпилептическим синдромам с дебютом в детском возрасте, к категории синдромов ГГЭ.

Генетические генерализованные эпилепсии включают ИГЭ (занимающие 15–20 % от всех форм эпилепсий; Jallon, Latour, 2005) и другие формы ГГЭ. При дебюте эпилепсии у детей и подростков в 23–43 % случаев диагностируется одна из форм ГГЭ (P. Camfield, C. Camfield, 2015); из них 53–58 % случаев приходится на ИГЭ (Berg и соавт., 1999; Wirrell и соавт., 2011).

Существуют сложности в диагностике ЭМВ, в связи с чем часто наблюдается задержка в установлении диагноза, многим пациентам ставят неправильный диагноз (К.М. Smith и соавт., 2018). У 77 % пациентов может быть установлен ошибочный диагноз, чаще ДАЭ или ЮМЭ (I. Zawag и соавт., 2022).

По данным исследования E. Cerulli Irelli и соавт. (2023), включающего 267 пациентов с ЭМВ, у женщин значительно более высокий уровень фотосенситивности и чувствительности к закрыванию глаз, более высокая распространенность мигрени с аурой или без нее. У мужчин более высокий уровень пограничного интеллекта. По данным этих авторов, предикторами

резистентности у женщин являются возраст дебюта, развитие эпилептического статуса МВ, сопутствующие психиатрические заболевания, катамениальные приступы. Предикторами резистентности у мужчин — фебрильные приступы в анамнезе [32].

E.C. Wirrell и соавт. (2023) представили консенсус экспертов, включающий оценку мнения 25 врачей из США, Канады, Нидерландов и Италии, полученного при помощи специальных опросников и использования дельфийского метода. Дельфийский метод (метод Дельфи) является методом прогноза, при котором с помощью анкет проводится индивидуальный опрос экспертов в несколько этапов, вплоть до момента решения поставленной задачи, при условии отсутствия личного общения между экспертами.

При анализе мнения экспертов были получены следующие заключения по различным аспектам ЭМВ, с которыми согласилось большинство экспертов.

**Генетические основы ЭМВ.** Фотосенситивность, вероятно, имеет значительную генетическую гетерогенность и сложную генетическую архитектуру, сцепление с несколькими локусами (Тауег и соавт., 2005; G. Coppola и соавт., 2023). Примерно в 30–40 % случаев при ЭМВ в клинической картине заболевания присутствуют генерализованные миоклонические приступы (что создает пересечение с фенотипом ЮМЭ) (Smith и соавт., 2018; Nilo и соавт., 2021; Y. Destina и соавт., 2006). При ЭМВ были описаны мутации в генах *RORB*, *SYNGAP1*, *KCNB1*, *NAA10*, *COL6A3*, *KIAA2022*, *CHD2*, *NIPA1*, *APC2*, *NEXMIF*, *TRIM8*, *IFIH1* и *SLC2A1* (Zawag и соавт., 2022; Morea и соавт., 2021; Vlaskamp и соавт., 2019; Marini и соавт., 2017; Valentine и соавт., 2018; Madaan и соавт., 2019; Samanta, Willis, 2020; Galizia и соавт., 2015; Spagnoli и соавт., 2021; Mstrangelo и соавт., 2020; Cioclu и соавт., 2021; Borlot и соавт., 2017; G. Coppola и соавт., 2023).

**Различные фенотипы пациентов с ЭМВ.** По данным консенсуса экспертов (E.C. Wirrell и соавт., 2023), можно выделить 2 фенотипа пациентов с ЭМВ: 1) с более ранним началом, более высокой долей пациентов с умственной отсталостью и лекарственной устойчивостью; 2) с поздним началом, нормальными интеллектуальными способностями и большей лекарственной восприимчивостью.

E. Cerulli Irelli и соавт. (2022) выделили 3 подтипа ЭМВ по результатам крупного многоцентрового исследования ( $n = 267$ ). Первый подтип ЭМВ с ранним началом: самая высокая частота умственной отсталости, рефрактерность к АЭП, сопутствующие психические нарушения и самая низкая частота семейного анамнеза эпилепсии. Второй подтип ЭМВ с промежуточным началом: самая высокая доля генерализованных миоклонических приступов и ГСП. В подгруппе

## Заключения консенсуса экспертов (Е.С. Wirrell и соавт., 2023)

### Клинические проявления ЭМВ:

- МВ у пациента может существовать в течение многих лет, до того как будет распознан как эпилептический приступ;
- среди пациентов преобладают женщины;
- история фебрильных судорог наблюдается у <25 % пациентов;
- до 50 % родственников I степени родства в анамнезе имеют указание на эпилепсию (не фебрильные судороги);
- до 50 % дальних родственников в семейном анамнезе имеют указание на эпилепсию (не фебрильные судороги);
- у пациентов наблюдаются случаи трепетания или закатывания глаз без корреляции с ЭЭГ, которые выглядят как МВ (от редких до очень частых);
- у до 50 % пациентов могут наблюдаться события в виде трепетания век без корреляции с ЭЭГ, которые выглядят похожими на МВ.

### Типы приступов и картина ЭЭГ:

- ГТКП: наблюдаются более чем у 50 % в дебюте приступов; встречаются всегда или часто;
- абсансы: встречаются часто или иногда;
- миоклонические приступы: наблюдаются менее чем у 50 % пациентов в начале заболевания; наблюдаются менее чем у 50 % пациентов на протяжении всего заболевания; встречаются редко или иногда;
- тонические приступы: наблюдаются менее чем у 25 % пациентов в начале заболевания; наблюдаются менее чем у 25 % пациентов на протяжении всего заболевания; данный тип приступа отсутствует; данный тип приступа встречается или является критерием исключения диагноза;
- атонические приступы: наблюдаются менее чем у 25 % пациентов в начале заболевания; наблюдаются менее чем у 25 % пациентов на протяжении всего заболевания; данный тип приступа отсутствует; данный тип приступа встречается или является критерием исключения диагноза;
- бессудорожный эпилептический статус: наблюдается менее чем у 50 % пациентов в начале заболевания; наблюдается менее чем у 50 % пациентов на протяжении всего заболевания; встречается редко или иногда;
- фокальные приступы: встречаются редко или являются критерием исключения диагноза.

### Провокация и аутоиндукция приступов:

- индукция: менее чем у 50 % пациентов имеет место преднамеренная (аутоиндукция) или непреднамеренная индукция; у пациентов с аутоиндукцией приступы возникают как в результате преднамеренной аутоиндукции, так и спонтанно или при непреднамеренной индукции;
- фотостимуляция: может провоцировать приступы; является провоцирующим фактором более чем в 50 % случаев;
- яркий искусственный свет: может провоцировать приступы;
- солнечный свет: может провоцировать приступы;
- произвольное закрытие глаз: может провоцировать приступы;
- ритмичные движения кистью: провоцируют приступы менее чем в 50 % случаев;
- дефицит сна: провоцирует приступы менее чем в 50 % случаев;
- высокая лихорадка: провоцирует приступы менее чем в 50 % случаев;
- нарушение менструального цикла: провоцирует приступы менее чем в 50 % случаев.

### Диагностика ЭМВ:

- ЭМВ, независимо от наличия или отсутствия абсансов, является обязательным для установления диагноза;
- наличие МВ по клиническому анамнезу является обязательным или подтверждает диагноз;
- наличие МВ при осмотре является обязательным или подтверждает диагноз;
- эпилептиформная активность, зарегистрированная на ЭЭГ, является обязательным или вспомогательным признаком для установления диагноза;
- приступы, вызванные закрытием глаз, или эпилептиформная активность на ЭЭГ являются обязательными или подтверждающими диагноз признаками;
- клиническая фотосенситивность является обязательным или подтверждающим диагноз признаком;
- фотопароксизмальная реакция на ЭЭГ является обязательным или подтверждающим диагноз признаком;
- МВ с абсансами или без них обязателен для установления диагноза; выявляется в начале или на протяжении всего заболевания;
- МВ с абсансами встречается более чем у 50 % пациентов на протяжении всего заболевания; проявляется в начале или на протяжении всего заболевания; является обязательным признаком или помогает в диагностике.

### Основные принципы диагностики

#### ЭЭГ:

- проведение ЭЭГ необходимо во всех случаях;
- основная активность фона обычно в норме;
- после закрывания глаз альфа-активность по теменно-затылочным отведениям может быть более выраженной в сравнении с нормальным «заднедоминантным» ритмом;
- характерна регистрация на ЭЭГ генерализованной интериктальной эпилептиформной активности частотой 3–6 Гц;
- почти у всех пациентов в течение болезни на ЭЭГ регистрируется фотопароксизмальная реакция;
- фотопароксизмальная реакция может ослабевать под действием АЭП и с возрастом;
- фотопароксизмальная реакция имеет генерализованный характер или преобладает в задних отведениях;
- МВ, как правило, можно зарегистрировать на обычной ЭЭГ.

**Нейровизуализация:** результаты МРТ (если МРТ проведена) в норме или показывают отклонения, которые неспецифичны и не связаны с эпилепсией (например, арахноидальную кисту, атрофию, изменения белого вещества).

#### Генетические исследования:

- генетическое тестирование следует проводить при наличии одного или комбинации следующих факторов: семейный анамнез эпилепсии, умственная отсталость или фармакорезистентность;
- выбор метода генетического исследования (если оно проводится): эпилептическая панель генов либо секвенирование экзома.

Исследование спинномозговой жидкости: обычно не проводится или проводится в редких случаях.

**Критерии пересмотра диагноза:** фокальные приступы (значительно влияют на пересмотр диагноза (требуют пересмотра диагноза)).

#### Дифференциальный диагноз:

- МВ может быть ошибочно диагностирован как мигательный тик;
- возможно наложение картины ЭМВ и ЮМЭ у некоторых пациентов.

### Коморбидные расстройства при ЭМВ:

- нормальный интеллект более чем в 50 % случаев; легкая умственная отсталость менее чем в 50 % случаев; тяжелая умственная отсталость менее чем в 25 % случаев;
- синдром дефицита внимания и гиперактивности: менее чем в 50 % случаев;
- дислексия: менее чем в 50 % случаев;
- аутизм: менее чем в 25 % случаев;
- депрессия: менее чем в 50 % случаев;
- тревожное расстройство: менее чем в 50 % случаев.

### Терапия ЭМВ:

- возможная эффективность этосуксимида и клобазама;
- отсутствует единое мнение (результаты противоречивы) об эффективности бриварацетама, зонисамида, топирамата, каннабидиола\*, фенфлурамина\*, ацетазоламида, клоназепамы, перампанела, лакосамида, стимуляции блуждающего нерва, хирургического лечения эпилепсии, ношения линз, снижающих фоточувствительность;
- блокаторы натриевых каналов (за исключением Сейзара (ламотриджин)) противопоказаны;
- достигнуто общее согласие о том, что частота фармакорезистентности у пациентов с ЭМВ составляет >25 %; доля пациентов, у которых приступы прекращаются при приеме АЭП, составляет >25 %;
- только в редких случаях (<25 % случаев) пациенты могут прекратить прием АЭП с сохранением ремиссии;
- в случаях достижения ремиссии маловероятно ее наступление до подросткового или взрослого возраста. Ремиссия и отсутствие приступов без приема лекарств редко (<50 %) наблюдаются в возрасте 13–17 лет. Ремиссия и прекращение приступов без приема лекарств редко (<25 % случаев) встречаются до 12 лет;
- достигнуто умеренное общее согласие о том, что у некоторых пациентов наблюдается легкое течение ЭМВ, которое может никогда не потребовать назначения АЭП;
- у пациентов с ранним дебютом, умственной отсталостью и/или более частыми ГТКП с большей вероятностью формируется фармакорезистентная эпилепсия;
- можно выделить 2 фенотипа пациентов с ЭМВ: 1) с более ранним началом, более высокой долей пациентов с умственной отсталостью и лекарственной устойчивостью; 2) с поздним началом, нормальными интеллектуальными способностями и большей лекарственной восприимчивостью;
- в отношении сроков возможной отмены АЭП (когда можно начинать отмену АЭП у пациентов в ремиссии) единое мнение не получено.

Ожидаемая продолжительность жизни при ЭМВ обычно нормальная.

с генерализованными миоклониями значительно чаще встречаются мигрень и ГСП. Третий подтип ЭМВ – с поздним началом (E. Serulli Irelli и соавт., 2022).

По данным исследователей (E. Serulli Irelli и соавт., 2022; Sorpolo и соавт., 2023), можно выделить 2 подтипа ЭМВ. Для подтипа «ЭМВ+» характерны следующие признаки: более высокая частота умственной отсталости, нарушения поведения, более ранний возраст начала эпилепсии, эпилептический статус МВ,

генерализованная пароксизмальная быстрая активность на ЭЭГ, аутоиндукция приступов, фебрильные приступы и фармакорезистентность. Для подтипа «только ЭМВ» характерны доброкачественное течение с ремиссией приступов и более благоприятный нейropsychиатрический прогноз.

**Заключение.** Возраст дебюта, данные о ГТКП в анамнезе, сопутствующие психиатрические заболевания и анамнез фебрильных приступов – факторы,

\*Препарат не зарегистрирован в РФ.

которые могут отрицательно влиять на достижение устойчивого контроля приступов при ЭМВ (E. Cerulli Irelli и соавт., 2022). Постоянная фотосенситивность и чувствительность при закрытии глаз связаны с фармакорезистентными приступами (L. Giuliano и соавт., 2019). АЭП выбора в лечении ЭМВ: вальпроат, левитирацетам и Сейзар; при этом Сейзар и левитирацетам – препараты 1-й линии для женщин детородного возраста (К.М. Smith и соавт., 2023).

*Доклад иллюстрирован клиническим примером ЭМВ у девочки 10 лет.*

### Эпилепсия с фантомными абсансами

*Зарета Казбулатовна Горчханова, к.м.н., старший научный сотрудник, невролог/эпилептолог Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.*

В соответствии с русскоязычным словарем терминов, используемых в клинической электроэнцефалографии, абсанс (absence) – это приступ с генерализованным началом. Не следует использовать этот клинический термин для описания ЭЭГ-паттерна. В заключении ЭЭГ рекомендуется указывать морфологию генерализованных разрядов: спайк–волна, комплексы острая–медленная волна, с указанием частоты (например, 3 Гц).

В соответствии с клиническими рекомендациями «Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей» (2022) фантомный, или «субклинический», абсанс (от франц. “fantome” или англ. “phantom” – призрак) – это приступ абсанса, длящийся слишком короткое время (2–4 с), чтобы можно было заметить выключение сознания; поэтому данный приступ регистрируется только электрографически. Таким образом, в связи с их короткой продолжительностью ФА имеют следующие особенности: они незаметны для пациентов, а также их не замечают окружающие (члены семьи/клиницисты); приступы этого типа не нарушают неврологические функции, однако могут приводить к временным нарушениям внимания [92].

Впервые ФА были описаны С.Р. Panayiotopoulos и соавт. в 1993 г. А в 1997 г. С.Р. Panayiotopoulos и соавт. описали сочетание ГТКП, ФА и частых статусов абсансов и расценивали данное сочетание как особый подтип ИГЭ.

Таким образом, ФА не являются изолированной формой приступов и обычно сопровождаются редкими ГТКП и статусом абсансов, который может возникать у 50 % пациентов [90].

Распространенность ИГЭ с ФА составляет около 3 % среди всех взрослых пациентов с эпилептическими приступами и около 10 % всех ИГЭ у взрослых

[74, 91]. Частота статуса абсансов составляет 50 % у пациентов с ФА [74, 91]. ГТКП, как правило, являются первым заметным клиническим проявлением заболевания, обычно возникают в возрасте от 18 до 40 лет; касательно возраста дебюта приступов абсансов данных нет [74, 91].

Состояние статуса абсансов может проявляться само по себе или заканчиваться генерализованными тонико-клоническими судорогами, может длиться несколько часов [74, 91]. Во время статуса абсансов пациенты медленно реагируют и общаются, при этом могут отвечать на голосовые команды и вспоминать течение приступов. Пациенты с рецидивирующим статусом абсансов могут предсказать возникновение генерализованных тонико-клонических судорог, и они обычно пытаются найти тихое место, чтобы прилечь и переждать приступ [74, 91]. Пациенты детского возраста, у которых в качестве начального симптома отмечается статус абсансов, встречаются редко [74, 91].

**Диагностика.** ФА незаметны для пациента и окружающих, и единственным и необходимым методом объективной диагностики ФА является видео-ЭЭГ-мониторинг. По данным видео-ЭЭГ-мониторинга во время пробы с ГВ со счетом ФА проявляются в виде прерывания, задержки или ошибок при счете, иногда сопровождаются морганием век [74, 91, 96]. Информативность пробы с ГВ зависит от работы техника ЭЭГ и требует выполнения следующих правил: 1) проба с ГВ должна следовать через интервал не менее 3 мин после пробы с ритмической фотостимуляцией; 2) продолжительность пробы с ГВ должна быть не менее 3 мин; 3) после пробы необходимо продолжить регистрацию ЭЭГ не менее 1 мин, до полного восстановления фоновой ритмики; 4) ГВ проводить обязательно со счетом в конце выдоха; 5) сразу после каждого абсанса следует просить пациента повторить данные звуковые раздражители и расспрашивать его о возможных симптомах; 6) следует использовать дополнительные приспособления при проведении пробы детям раннего возраста, в том числе и пациентам с когнитивным дефицитом [96]. На ЭЭГ ФА проявляются в виде комплексов спайк–волна частотой 3–4 Гц [96].

Дискутируется вопрос о том, какая продолжительность генерализованного разряда спайк–волна должна считаться приступом. По данным L.G. Sadleir и соавт. (2009), разряд генерализованной активности спайк–волна любой продолжительности считается приступом абсанса, если возникают клинические симптомы приступа. Разряд генерализованной активности спайк–волна длительностью >2 с даже без клинических проявлений считается приступом абсанса. Разряд генерализованной активности спайк–волна длительностью <2 с без каких-либо клинических проявлений считается интериктальным разрядом [102].

По данным D. Dlugos, S. Moshé (2013), разряд генерализованной активности спайк–волна длительностью не менее 3 с даже при отсутствии клинических проявлений считается абсансным приступом.

На практике возникают реальные сложности при тестировании сознания во время короткого разряда. Одним из приемов является чтение вслух или счет.

**Дифференциальный диагноз по данным ЭЭГ.** Сложности могут возникать при попытке дифференцировать ФА и феномен ННARS (hyperventilation-induced high amplitude rhythmic slowing – вызванное ГВ высокоамплитудное замедление ритма на ЭЭГ). ННARS представляет собой парафизиологический ответ во время ГВ и может проявляться изменением сознания. ННARSAA (ННARS with altered awareness – ННARS с измененным сознанием) не считается электроклиническим эпилептическим феноменом [78].

Также может возникнуть необходимость дифференцировать проявления ФА по ЭЭГ и II фазу медленных высокоамплитудных волн в период спустя 60 с после проведения ГВ. Данный феномен может выявляться у 50 % пациентов с цереброваскулярными заболеваниями и быть использован как скрининговый метод диагностики болезни моямая.

**Лечение ФА.** Как и абсансы у детей и подростков в целом, ФА хорошо поддаются лечению, и их частота снижается с возрастом [90]. Вопрос о том, нуждаются ли пациенты с ФА в лечении (при отсутствии других типов приступов), остается спорным.

В исследовании С.Р. Panayiotopoulos (2005) ни один из пациентов не получал АЭП до возникновения ГТКП. Все пациенты, о которых сообщалось, вели нормальный образ жизни без лекарств до своего первого ГТКП, вероятно, возникшего спустя много лет после начала частых ФА [90].

По мнению С.Р. Panayiotopoulos (2005), невозможно получить данные о том, сколько людей в общей популяции имеют такую же проблему, при отсутствии ГТКП или клинически заметных абсансов [90].

Если лечение считается необходимым (вождение автомобиля является важным фактором), выбор, вероятно, будет между вальпроатом, ламотриджином и леветирацетамом (в таком порядке предпочтения) [90].

Рекомендации лечения у девочек и женщин детородного возраста с абсансной формой идиопатических эпилепсий: 1) препарат первой очереди выбора при сочетании абсансов с ГТКП – Сейзар (ламотриджин); 2) другие возможные варианты терапии: клоазам, клоназепам, леветирацетам, топирамат, зонисамид; 3) в случае множественных неудач – вальпроаты [83].

**Прогноз.** ИГЭ с ФА может свидетельствовать о пожизненной склонности к приступам с неопределенным временем начала и ремиссии [90].

Интеллект пациентов соответствует норме, без признаков ухудшения в процессе заболевания. Кроме того, ФА, даже если они и частые, по-видимому, не влияют на повседневную активность [90].

**Заключение.** ФА и ИГЭ с ФА – не признанные ИАЕ тип приступов и форма эпилепсии.

Пациенты с генерализованной субклинической эпилептиформной активностью должны наблюдаться в динамике, необходимо рекомендовать соблюдение режима дня, исключить депривацию сна.

Если ФА выявлены у пациента детского возраста с когнитивными проблемами или с каким-либо неврологическим дефицитом, целесообразно проведение дополнительных исследований (генетические исследования, нейровизуализация).

Антиэпилептическую терапию целесообразно начинать только после появления ГТКП.

Препаратом выбора при абсансной эпилепсии у лиц женского пола является Сейзар (ламотриджин).

*Доклад иллюстрирован клиническими примерами.*

### Семейный клинический случай статуса абсансов

*Ирина Алексеевна Бучнева, к.м.н., заведующая психоневрологическим отделением БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница № 1» (Воронеж).*

Автор представила собственное наблюдение семейного случая статуса абсансов.

Родители **пациента В.М.**, 10 лет, обратились с жалобами на впервые возникший приступ (ночью ребенок встал с кровати, бесцельно ходил по комнате, в контакт не вступал, с последующим падением, цианозом, клониями в верхних конечностях, продолжительностью 2–3 мин, с постприступной головной болью и сном).

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от 2-й беременности, протекавшей без особенностей, 2-х срочных самостоятельных родов; масса тела при рождении 3000 г, длина тела 52 см, оценка по шкале Апгар – 7/8 баллов. Раннее развитие с задержкой психического и речевого развития. Наследственный анамнез отягощен (у родного брата эпилепсия).

Анамнез заболевания: с 7 лет отмечались ежедневные эпизоды заведения глазных яблок вверх. За медицинской помощью не обращались. 15 ноября 2021 г. впервые развился ГСП. Ребенок был госпитализирован в Воронежскую областную детскую клиническую больницу № 1. При осмотре в отделении: отсутствие целенаправленных действий и ориентации в пространстве, контакт затруднен, пациент повторял односложные фразы, совершал неадекватные действия, периодически отмечались частые эпизоды заведения глазных яблок вверх. Соматический статус без особенностей. В неврологическом статусе очаговых симптомов не выявлено.

Результаты обследования: по данным МРТ головного мозга обнаружены резидуальные очаги глиоза в левой лобной доле. При видео-ЭЭГ-мониторинге диагностирована ЭЭГ-картина эпилептического статуса абсансов.

На основании клинической картины и характерных изменений на ЭЭГ был установлен диагноз генерализованной эпилепсии со статусом абсансов.

Лечение началось с парентерального введения вальпроата в дозе 1500 мг (внутривенно капельно) в течение 2 дней с последующим переходом на вальпроат внутрь 1250 мг/сут (26 мг/кг/сут), леветирацетам 1000 мг/сут (21 мг/кг/сут), дексаметазон 12 мг внутривенно струйно № 5.

На фоне проводимой терапии во время ВЭМ при проведении пробы с ГВ регистрировались генерализованные разряды высокоамплитудных спайк-волн частотой 3 Гц, продолжительностью от 2 до 4 с, без видимых клинических проявлений (паттерны абсансов). Ребенок был выписан домой с рекомендациями продолжить прием противосудорожной терапии (вальпроат 1250 мг/сут + леветирацетам 1000 мг/сут).

При повторной плановой госпитализации через 4 мес эпилептические приступы отсутствовали, однако отмечались НЯ в виде повышения аппетита и прибавки массы тела, снижения школьной успеваемости, в связи с чем проведена постепенная замена вальпроата на Сейзар. На фоне лечения (Сейзар 300 мг/сут и леветирацетам 1000 мг/сут) отмечается положительная динамика: отсутствуют эпилептические приступы и эпилептиформная активность на ЭЭГ. Нормализовался аппетит, улучшилась школьная успеваемость.

Также был обследован **младший брат пациента, В.В.**, 7 лет. Жалобы на ежедневные приступы «замираний» с заведением глазных яблок вверх. Анамнез жизни: ребенок от 3-й беременности, протекавшей без особенностей, 3-х срочных самостоятельных родов. Масса тела при рождении 3100 г, длина тела 51 см, оценка по шкале Апгар – 6/7 баллов. Раннее развитие с задержкой психического и речевого развития. Наследственный анамнез отягощен (у родного брата эпилепсия). Анамнез заболевания: с 6 лет отмечаются ежедневные приступы по типу «замираний» с заведением глазных яблок вверх.

Ребенок был госпитализирован в Воронежскую областную детскую клиническую больницу № 1. Соматический статус без особенностей. Неврологический статус без очаговой симптоматики. МРТ головного мозга: структурных изменений не выявлено. Видео-ЭЭГ-мониторинг: паттерны абсансов: генерализованные разряды спайк–волна продолжительностью до 8 с, сопровождающиеся заведением глазных яблок вверх.

На основании данных анамнеза и результатов обследования установлен диагноз генерализованной эпилепсии с абсансами. Назначено лечение: вальпроат

750 мг/сут. На фоне лечения отмечалась положительная динамика в виде снижения частоты эпилептических приступов. В дальнейшем вторым препаратом в дополнение к вальпроату добавлен Сейзар с постепенным увеличением дозы по 12,5 мг каждые 2 нед до 200 мг/сут. Достигнута стойкая ремиссия эпилептических приступов, с дальнейшей постепенной отменой вальпроата, с учетом клинко-электроэнцефалографической ремиссии. В настоящее время на ЭЭГ эпилептиформной активности не выявлено. Эпилептические приступы отсутствуют.

**Старший брат пациента, В.Д.**, 13 лет. Жалоб не предъявлялось. Перинатальный анамнез не отягощен. Развитие по возрасту. При обследовании на ЭЭГ зарегистрированы диффузные вспышки нерегулярных медленных волн, чередующиеся с острыми волнами, продолжительностью до 1 с, без клинических проявлений. Противосудорожную терапию не получал. За время наблюдения эпилептические приступы не были зарегистрированы.

**Заключение.** При генерализованной эпилепсии с абсансами препаратом выбора является Сейзар, применяемый как в моно-, так и в комбинированной терапии.

### Эпилепсия с миоклонически-атоническими приступами (синдром Дозе)

*Константин Юрьевич Мухин, д.м.н., профессор, руководитель Объединения медицинских учреждений по диагностике, лечению и реабилитации заболеваний нервной системы и эпилепсии им. Святителя Луки (Москва).*

В соответствии с новой классификацией эпилептических синдромов ILAE 2022 некоторые синдромы, которые ранее входили в структуру ИГЭ, в настоящее время переведены в группу ГГЭ. С одной стороны, они имеют некоторое генетическое и клиническое родство с ИГЭ, с другой – признаки ЭРЭ (Е.С. Wirrell и соавт., 2022). К синдромам ГГЭ относятся:

- 1) ЭМАП;
- 2) ЭМА;
- 3) ЭМВ;
- 4) миоклоническая эпилепсия младенчества (редко может сочетаться с энцефалопатией развития).

В дополнение к этим синдромам ГЭФС+ с генерализованными приступами также может быть отнесена к группе ГГЭ, но следует учитывать, что при данном синдроме наличие фокальных приступов не является исключением (Е.С. Wirrell и соавт., 2022).

По новой классификации эпилептических синдромов ILAE 2022 ЭМАП относится к эпилептическим синдромам с дебютом в детском возрасте, к категории ЭЭ и ЭРЭ.

Расширенная версия классификации эпилептических приступов 2024 г. приведена в табл. 2.

Эпилепсия с миоклонически-атоническими приступами, ранее известная как эпилепсия с миоклонически-астатическими приступами, или синдром Дозе, была описана Н. Doose и соавт. (Киль, Германия) в 1970 г. под названием «центрэнцефалический миоклонически-астатический petit mal».

**Генетические основы ЭМАП.** Положительный семейный анамнез по эпилепсии или фебрильным приступам констатируется у 1/3 больных ЭМАП и обычно ассоциируется с более благоприятным прогнозом. В семьях пробандов нередко встречается ГЭФС+ [80]. В большинстве случаев заболевание имеет сложное полигенное наследование. Основным геном, мутация в котором ответственна за развитие ЭМАП (OMIM: 616421), является *SLC6A1*, расположенный на коротком плече 3-й хромосомы (локус 3p25.3) [82]. Другие моногенные формы с определенными патогенными мутациями, которые могут быть причиной ЭМАП, включают *SCN1A*, *SCN1B*, *SCN2A*, *STX1B*, *SLC6A1*, *CHD2*, *SYNGAP1*, *NEXMIF*,

*KIAA2022*, *GABRA1*, *GABRG2*, *SPTAN1* [80]. Примерно у 5 % больных с клинической картиной ЭМАП наблюдается синдром недостаточности GLUT1, ассоциированный с патогенными вариантами *SLC2A1*.

**Эпилепсия с миоклонически-атоническими приступами в дебюте.** Дебют приступов при ЭМАП – от 6 мес до 8 лет (94 % больных – от 8 мес до 6 лет; пик дебюта в 2–4 года). Характерно, что данная форма эпилепсии обычно дебютирует с ГСП – до 80 % всех случаев [42]. Реже заболевание начинается с типичных фебрильных приступов (11–28 % пациентов), в том числе дебютирующих на первом году жизни. Лишь в единичных случаях встречается дебют ЭМАП с абсансов или миоклонических приступов.

Характерно катастрофическое нарастание множественных типов приступов сразу после дебюта заболевания [13, 56].

**Типы приступов при ЭМАП** [110, 123] включают миоклонические, миоклонически-атонические (миатони-

Таблица 2. Расширенная версия классификации эпилептических приступов 2024 г.

Table 2. Extended version of the classification of epileptic seizures, 2024

Фокальные приступы Focal seizures	Генерализованные приступы Generalized seizures	Приступы, не диагностированные как фокальные или генерализованные Unknown types of seizures: focal and generalized
Сознание: сохранно, нарушено, неизвестно Consciousness: intact, impaired, unknown	Типичные абсансы Typical absences Атипичные абсансы Atypical absences Миоклонические абсансы Myoclonic absences Миоклонус век с абсансами или без них Eyelid myoclonus with or without absences Миоклонические* Myoclonic* Клонические* Clonic* Негативный миоклонус* Negative myoclonus* Эпилептические спазмы* Epileptic spasms* Тонические* Tonic* Атонические* Atonic* Миоклонически-атонические Myoclonic-atonic Тонико-клонические (тонико-клонические; миоклонически-тонико-клонические; абсанс с переходом в тонико-клонический приступ) Tonic-clonic (tonic-clonic; myoclonic-tonic-clonic; absence with transition to tonic-clonic seizure)	Сознание: сохранно, нарушено, неизвестно Consciousness: intact, impaired, unknown С наблюдаемыми симптомами или без них With or without observable symptoms Описание семиологии приступов в хронологическом порядке (включая эпилептические спазмы) Description of seizure semiology in chronological order (including epileptic spasms) Тонико-клонические приступы, не диагностированные как фокальные или генерализованные. Неклассифицированные приступы Tonic-clonic seizures, unknown, focal or generalized. Unclassified seizures
С наблюдаемыми симптомами или без них With or without observable symptoms		С наблюдаемыми симптомами или без них With or without observable symptoms
Описание семиологии приступов в хронологическом порядке (включая эпилептические спазмы) Description of seizure semiology in chronological order (including epileptic spasms)		Описание семиологии приступов в хронологическом порядке (включая эпилептические спазмы) Description of seizure semiology in chronological order (including epileptic spasms)
Фокальный приступ с переходом в билатеральный тонико-клонический Focal seizure with transition to bilateral tonic-clonic		

\*Приступы могут быть и фокальными, как часть их семиологии.

\*Seizures can also be focal, as part of their semiology.

ческие), генерализованные судорожные (около 100 % всех случаев), типичные фебрильные приступы (20 % случаев), абсансы (75 %), атонические (35 %), бессудорожный эпилептический статус (30 %); тонические приступы встречаются по мере развития заболевания, в тяжелых случаях с неблагоприятным прогнозом.

Абсансные приступы у больных ЭМАП (типичные абсансы) могут присоединяться по мере развития миоклонически-астатической эпилепсии и встречаются с частотой до 73 % случаев. Согласно Н. Doose (1992), «более чем в половине случаев миоклонические и астатические проявления сочетаются с коротким выключением сознания: абсансы с миоклоническими подергиваниями, нерегулярными миоклониями лица и/или с частичной или полной потерей постурального тонуса» [42]. Средний возраст дебюта абсансов –  $4,0 \pm 0,6$  года. При ЭМАП преобладают короткие типичные простые абсансы, реже констатируются абсансы с миоклоническим (миоклонус в мышцах плеч, лицевой мускулатуре) или атоническим компонентом [84]. В большинстве случаев абсансы сопровождаются регулярной генерализованной пик-волновой активностью 3 Гц. Редко встречается «пик-волновой ступор».

Приводим диагностические критерии ЭМАП по классификации ILAE 2022, включая обязательные критерии,стораживающие признаки и критерии исключения [110].

Далее представляем основные **критерии диагноза ЭМАП** (К.Ю. Мухин и соавт., 2024) [73, 110]:

- высокая частота эпилепсии, фебрильных приступов и ЭЭГ-аномалий (включая доброкачественные эпилептиформные паттерны детства) у родственников пробандов с ЭМАП;
- дебют приступов от 7 мес до 7 лет;
- обычно нормальное развитие детей до дебюта приступов;
- первично-генерализованный тип приступов;
- высокая частота и полиморфизм приступов в первые месяцы заболевания;
- возможность когнитивных нарушений после дебюта приступов и нарастания эпилептиформной активности (ЭЭ);
- на ЭЭГ преобладают генерализованная пик/полипик-волновая активность и пробеги центрально-париетального тета-ритма;
- характерна резистентность к терапии в течение нескольких месяцев после дебюта заболевания с последующим достижением ремиссии более чем у половины больных.

**Особенности течения и прогноз ЭМАП.** Заболевание дебютирует в возрасте от 1 до 5 лет в 90 % случаев. Дебют обычно с ГСП или типичных фебрильных приступов. Характерно очень быстрое присоединение других типов приступов: миоклонических, миоклонически-

## Диагностические критерии ЭМАП по новой классификации эпилептических синдромов ILAE от 2022 г. [116]

### Обязательные критерии

Приступы: миоклонически-атонические.

ЭЭГ: генерализованные пик- или полипик-волновые разряды частотой 2–6 Гц.

### Настораживающие признаки

Приступы: тонические, развившиеся в пределах 12 мес с момента дебюта заболевания.

ЭЭГ: генерализованная быстроволновая пароксизмальная активность во сне (GPFA). Генерализованная медленная пик-волновая активность <2 Гц. Фотопароксизмальная реакция на низкочастотную ритмическую фотостимуляцию (предполагается нейрональный цероидный липофусциноз 2-го типа).

Развитие в дебюте заболевания: умеренная или выраженная интеллектуальная недостаточность до начала приступов.

Неврологический статус: очаговые неврологические симптомы.

### Критерии исключения

Приступы: эпилептические спазмы или синдром инфантильных эпилептических спазмов в дебюте; фокальные приступы.

ЭЭГ: устойчивый фокус эпилептиформной активности. Гипсаритмия.

Возраст дебюта: до 6 мес или после 8 лет.

Нейровизуализация: структурные изменения по данным МРТ, имеющие отношение к развитию эпилепсии.

**Эволюция синдрома:** ЭМАП следует заподозрить, если внезапно дебютируют эпилептические приступы нескольких типов у ребенка соответствующего возраста при отсутствии настаораживающих признаков и критериев исключения.

## Эпилептические синдромы с дебютом в детском возрасте, 2022 [110]

### Возрастзависимые эпилепсии:

- возрастзависимая эпилепсия с центрально-темпоральными спайками;
- возрастзависимая эпилепсия с вегетативными приступами;
- детская затылочная эпилепсия со зрительными приступами;
- фотосенситивная затылочная эпилепсия.

### Синдромы ГГЭ:

- ЭМВ;
- ЭМА.

### ЭЭ и ЭРЭ:

- ЭМАП;
- СЛГ;
- ЭЭ/ЭРЭ-СВАС;
- эпилептический синдром, связанный с фебрильной инфекцией (febrile infection-related epilepsy syndrome, FIRES);
- эпилепсия с гемиконвульсивными приступами и гемиплегией (hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy, HHE).

атонических, абсансов, с катастрофическим нарастанием частоты приступов. Резистентность к терапии проявляется в первые месяцы после дебюта.

В течение года с момента дебюта заболевания возможны постепенная стабилизация частоты приступов и неплохой ответ на терапию. Частота достижения ремиссии варьирует от 50 до 80 %.

**Неблагоприятные факторы прогноза** включают отсутствие значимого урежения приступов в течение 3 лет адекватной терапии, присоединение тонических приступов, частые эпизоды бессудорожного эпилептического статуса, диффузную медленную активность острая–медленная волна на ЭЭГ (Korff, Genton, 2017; R. Guerrini и соавт., 2019).

По словам R. Guerrini (2019), «течение эпилепсии с миоклонически-атоническими приступами вариабельно и непредсказуемо».

**Лечение ЭМАП.** Мы рекомендуем применение при данной форме эпилепсии следующих АЭП и их комбинации [14]:

- вальпроат 20–50 мг/кг/сут (стартовая монотерапия);
- вальпроат + Сейзар (ламотриджин) 3–5 мг/кг/сут;

- вальпроат + клобазам, в средней дозе 1 мг/кг/сут;
- вальпроат + этосуксимид 30–40 мг/кг/сут (при широком спектре приступов);
- вальпроат + сультам, в средней дозе 10 мг/кг/сут;
- в случае резистентных к терапии ГСП: вальпроат + перампанел (4–8 мг/сут); топирамат (4–6 мг/кг/сут); зонисамид (4–6 мг/кг/сут); леветирацетам (30–60 мг/кг/сут); фенобарбитал (2–5 мг/кг/сут);
- в отдельных случаях: руфинамид (при тонических приступах), ацетазоламид, внутривенный иммуноглобулин, КД (при синдроме недостаточности GLUT1);
- глюкокортикостероиды могут быть эффективными в некоторых случаях в начале заболевания при частых полиморфных приступах.

Снижение частоты приступов на фоне лечения осуществимо в большинстве случаев, однако полная ремиссия была достигнута в нашем исследовании только у 70 % больных, преимущественно на фоне приема комбинации вальпроата и ламотриджина и/или клобазам, этосуксимида.

**Антиэпилептические препараты, доказанно обладающие антиабсансной активностью**, включают этосуксимид (абсансы + миоклонус), вальпроат (абсансы + ГСП + миоклонус), ламотриджин (абсансы + ГСП), клобазам (абсансы + миоклонус) [79].

Антиэпилептические препараты, показавшие эффективность при ЭМАП в отдельных исследованиях: каннабидиол\*, фенфлурамин\*, фелбамат\*; возможно применение КД (хороший эффект до 70 % респондеров) [87, 100].

К препаратам, противопоказанным при ГГЭ (в связи с возможностью агравации), относятся карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, габапентин, прегабалин, вигабатрин, тиагабин [89].

Сейзар (ламотриджин; АО «Алкалоид», Alkaloid (Республика Македония)) выпускается в таблетках, содержащих 25, 50, 100 и 200 мг. Терапевтическая доза Сейзара составляет 100–400 мг/сут (3–10 мг/кг/сут) в 2 приема. Рекомендована обязательная постепенная титрация дозы препарата по 12,5–50,0 мг/сут раз в 1–2 нед для уменьшения вероятности появления кожной сыпи. При применении в комбинации с вальпроатами доза Сейзара должна быть уменьшена примерно вдвое: 100–200 мг/сут. При применении Сейзара в монотерапии и в комбинации с другими АЭП препарат применяется в дозе 100–400 мг/сут. Важно отметить существование уникальной лекарственной формы – делимых таблеток Сейзара 200 мг; возможно назначение 1 табл/сут (при однократном приеме), что очень удобно для пациентов. Сейзар при-

\*Препарат не зарегистрирован в РФ.

**Таблица 3.** Эффективность Сейзара при разных формах эпилепсии, n (%)  
Table 3. Efficacy of Seizar in different forms of epilepsy, n (%)

Эффект Effect	Идиопатические эпилепсии Idiopathic epilepsies	Структурные фокальные эпилепсии Structural focal epilepsies	Генетические эпилепсии (+ энцефалопатии развития и эпилептические) Genetic epilepsies (+ developmental and epileptic encephalopathies)
Ремиссия приступов Remission of seizures	7 (64)	32 (64)	8 (19)
Урежение приступов на 50 % и более Reduction of seizures by 50 % or more	1 (9)	8 (16)	26 (60)
Без значимого эффекта No significant effect	3 (27)	10 (20)	9 (21)

меняется при фокальных, генерализованных эпилепсиях и ЭЭ/ЭРЭ.

Представляем результаты нашего анализа эффективности Сейзара у 104 пациентов, опубликованного в 2022 г. (табл. 3).

В общей группе пациентов с различными формами эпилепсии терапевтическая ремиссия при приеме Сейзара была достигнута у 47 (45 %) из 104 пациентов. Уменьшение числа приступов на 50 % и более наблюдалось дополнительно у 35 (34 %); в целом терапевтический эффект (ремиссия или урежение приступов на 50 % и более) достигнут у 82 (79 %) из 104 пациентов.

Важно отметить благоприятное влияние Сейзара на когнитивные функции больных эпилепсией [18, 88], которое включает улучшение внимания и памяти, снижение детской гиперактивности, уменьшение вялости и сонливости, повышение способности к обучению, нормотимический эффект.

Положительное влияние Сейзара на когнитивные функции, обучение и поведение – важные факторы, способствующие формированию высокой комплаентности и удовлетворенности лечением.

Важными вопросами остаются требования для врачей по назначению препарата согласно международному непатентованному наименованию (МНН). Врач обязан в рекомендациях (заключении) указывать препараты по МНН; все лекарственные препараты выписываются на рецептурных бланках только по МНН. Но больные эпилепсией принимают АЭП с определенным торговым наименованием. Врач обязан предупреждать пациента, что различные лекарственные препараты с одним действующим веществом (МНН), – это не пол-

ностью одинаковые препараты, которые могут действовать на организм по-разному. При смене торгового названия препарата существует вероятность ухудшения здоровья пациента. Особенно это касается «небрендируемых» препаратов, т.е. выпускаемых по МНН.

Врач имеет право устно рекомендовать пациенту АЭП по торговому названию, если он хорошо знаком с действием именно этих препаратов и часто применяет их в практике.

Больной эпилепсией, информированный о свойствах выбранного бренда АЭП, особенностях заболевания, неприемлемости аналоговой замены, важности комплаенса, будет иметь достоверно лучшие шансы на достижение ремиссии.

Фармацевт не сможет уговорить пациента на замену препарата, если пациент будет убежден в необходимости выбора конкретного бренда.

**Заключение.** Высокая клиническая эффективность и хорошая переносимость – две основные составляющие современного лечения эпилепсии. Однако нередко идеального баланса между этими составляющими достичь невозможно [89].

По данным J. Engel (2013), контроль эпилепсии подразумевает снижение частоты приступов в результате терапии «до приемлемого пациентом уровня» и хорошую переносимость лечения.

Сейзар является «золотым стандартом» в лечении эпилепсии с высокой эффективностью, отличной переносимостью и минимальным тератогенным воздействием. При достижении адекватного контроля над приступами этот препарат, безусловно, представляется одним из лучших АЭП по переносимости.

*Доклад иллюстрирован клиническими примерами.*

### Практические наблюдения при абсансной эпилепсии

*Анжела Борисовна Кожокару, д.м.н., руководитель центра клинической нейрофизиологии и нейрофункциональной диагностики, заведующая отделением клинической нейрофизиологии ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России (Москва).*

**История изучения.** Первое описание абсансного типа приступов представил S.A. Tissot в 1770 г., сообщив о наблюдениях мгновенных выключений сознания и прекращения речи в сочетании с легкими движениями глаз. В 1824 г. L.F. Calmeil ввел понятие «эпилептический абсанс» – «кратковременные эпизоды потери сознания у больных эпилепсией» [30]. В 1935 г. супруги Gibbs совместно с W. Lennox сообщили о возникновении при абсансе генерализованной синхронной и симметричной пик-волновой активности на фоне нормальной фоновой ЭЭГ [50].

**Нейрофизиологические корреляты абсансов.** Патогномоничный ЭЭГ-коррелят абсансного приступа – генерализованный синхронный и симметричный разряд спайк-волн [5]. На основе картины ЭЭГ различают: 1) типичный абсанс – генерализованные синхронные и симметричные разряды пик-волн частотой 3 Гц; 2) атипичный – с меньшей частотой спайк-волн и не столь выраженной синхронностью или симметричностью разрядов [5, 121]. ILAE (2019) определяет типичный абсанс как генерализованный тип приступа с внезапным началом и последующим нарушением сознания, степень нарушения может варьировать в зависимости от специфического синдрома [119].

**Классификация.** Абсанс относят к генерализованным (первично генерализованным) эпилептическим приступам [5, 121]. Абсансы относят к типу приступов с генерализованным началом, немоторным; выделяют типичные, атипичные, миоклонические, абсансы с МВ; также отдельно выделяют ФА, которые незаметны для окружающих и самого пациента (поэтому при ФА трудно определить реальный возраст начала приступов) [46, 72, 73].

Эпилепсии, ассоциированные с абсансами, по классификации ILAE 2019, включают ДАЭ и ЮАЭ, ЮМЭ, ГЭФС+, синдром Драве, ЭМАП, ЭМА. Другие авторы добавляют в этот список абсансную эпилепсию раннего детского возраста, эпилепсию с ФА, синдром Дживонса, синдром недостаточности GLUT1 (болезнь де Виво) (заболевание необходимо исключать, если абсансы начинаются раньше 4 лет) [72, 121].

Механизм действия Сейзара (ламотриджин) включает следующие компоненты: 1) стабилизация пресинаптической нейрональной мембраны за счет блокады

вольтажзависимых натриевых каналов; 2) ограничение высвобождения возбуждающих нейромедиаторов.

**Фармакокинетика Сейзара (ламотриджин).** Ламотриджин не метаболизируется системой цитохромов P450, при этом АЭП-ингибиторы уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы, к которым относятся вальпроаты, снижают клиренс ламотриджина, значительно увеличивая период полувыведения ( $T_{1/2}$  около 60 ч), что может привести к увеличению концентрации ламотриджина в плазме в 2–6 раз. Ламотриджин имеет благоприятный фармакокинетический профиль и длительный период полувыведения (24–37 ч), что позволяет уменьшать кратность приема до 1 раза в сутки и, соответственно, значительно повышать комплаентность пациентов.

К наиболее частым НЯ относится кожная сыпь (у 4–10 % пациентов), обычно в виде макулопапулезных высыпаний, которая может возникнуть в течение 4–8 нед после начала лечения. Опасные НЯ включают мультиформную экссудативную эритему (синдром Стивенса–Джонсона) и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) и встречаются в редких случаях.

**Применение ламотриджина в лечении эпилепсии.** В работе L.M. Frank и соавт. (1999) была продемонстрирована эффективность монотерапии ламотриджином при эпилептических приступах с генерализованным началом (типичных абсансах): 82 % пациентов достигли полного контроля приступов, и у 62 % сохранялся контроль над приступами в течение 4 нед [48].

В работе G.L. Holmes и соавт. (2008) отсутствие приступов после инициальной терапии ламотриджином было достигнуто: по данным дневника приступов – у 59 % ( $n = 51$ ); по данным ЭЭГ – у 56 % ( $n = 54$ ); по данным 24-часовой амбулаторной ЭЭГ – у 49 % ( $n = 49$ ). Отсутствие приступов на поддерживающем этапе терапии ламотриджином было достигнуто: по данным дневника приступов – у 89 % пациентов (24-я неделя) и 86 % (32-я неделя) ( $n = 28$ ); по данным клинической ЭЭГ – у 78 % ( $n = 27$ ); по данным суточной амбулаторной ЭЭГ – у 81 % ( $n = 26$ ). Наиболее частыми НЯ были головная боль и кашель [61].

**Алгоритмы лечения абсансных эпилепсий.** S.K. Kessler и E. McGinnis (2019) предложили алгоритм лечения абсансной эпилепсии у детей, включающий следующие этапы: 1) введение этосуксимида при выявлении абсансов; 2) при персистирующих приступах, или появлении НЯ при приеме этосуксимида, или наличии ГТКП – терапия вальпроатом; 3) при персистирующих приступах или НЯ при приеме этосуксимида или вальпроата в монотерапии – терапия ламотриджином; 4) при персистирующих приступах или НЯ при приеме этосуксимида, вальпроата или ламотриджина в монотерапии – комбинированная терапия, комбинация вальпроата и ламотриджина или клобазама [70].

Другой алгоритм лечения ДАЭ представили В. Mostacci и соавт. (2021): 1) при изолированных абсансах назначается этосуксимид; 2) при неконтролируемых абсансах или при сочетании абсансов с ГТКП препарат выбора – ламотриджин; 3) другие возможные варианты терапии: клобазам, клоназепам, леветирацетам, топирамат, зонисамид; 4) в случае множественных неудач – применение вальпроата [83].

Алгоритм лечения ЮАЭ, представленный той же группой авторов [83], включает следующие этапы: 1) инициальная терапия – ламотриджин; 2) персистенция абсансов – этосуксимид; 3) при наличии ГТКП – леветирацетам, топирамат; 4) другие возможные варианты лечения: клобазам, клоназепам, зонисамид; 5) в случае множественных неудач – применение вальпроата [83].

Е. Cerulli Irelli и соавт. (2023) опубликовали данные по сравнительной эффективности леветирацетама и ламотриджина в качестве препаратов 1-й линии для

лечения абсансов у пациентов женского пола при ИГЭ. Наибольшая эффективность была выявлена на фоне терапии леветирацетамом только при ЮМЭ (отношение рисков 0,47; 95 % доверительный интервал 0,32–0,68;  $p < 0,001$ ), без статистически значимых различий среди других синдромов ИГЭ. Ламотриджин имел преимущества перед леветирацетамом по переносимости. У обоих препаратов отмечалось схожее удержание на терапии через 12 мес [32].

О.А. Пылаева и К.Ю. Мухин (2020) провели ретроспективное исследование с включением 22 пациентов в возрасте от 3 до 34 лет (средний возраст – 15,3 года): 10 пациентов мужского пола, 12 – женского; 8 взрослых и 14 детей (до 18 лет), из них 6 детей в возрасте от 3 до 12 лет. Распределение по формам эпилепсии: идиопатическая (генетическая) генерализованная эпилепсия ( $n = 9$ ); идиопатическая (генетическая) фокальная эпилепсия ( $n = 2$ ); фокальная эпилепсия неустановленной этиологии ( $n = 1$ ); структурная и предположительно

## Из рекомендаций NICE 2022

### Абсансы (включая ДАЭ)

5.3.1. Предложите этосуксимид в качестве 1-й линии лечения при приступах абсансов.

5.3.2. Если лечение 1-й линии неэффективно, предложите вальпроат натрия в качестве 2-й линии или дополнительной терапии приступов абсансов в категориях пациентов:

- мальчики всех возрастов;
- девочки до 10 лет, которым вряд ли понадобится лечение, когда они достигнут детородного возраста;
- женщины, которые не могут иметь детей.

5.3.3. Если лечение 2-й линии неэффективно для приступов абсансов, предложите ламотриджин или леветирацетам в качестве 3-й линии монотерапии или дополнительных вариантов лечения. Если первый из этих вариантов неудачный, рассмотрите второй из данных вариантов.

### Абсансы в сочетании с другими типами приступов

5.3.5. Рассмотрите вальпроат натрия в качестве препарата 1-й линии для приступов абсансов в сочетании с другими типами приступов (или при их риске) в категориях пациентов:

- мальчики и мужчины;
- девочки до 10 лет, которым вряд ли понадобится лечение, когда они достигнут детородного возраста;
- женщины, которые не могут иметь детей.

5.3.6. Рассмотрите ламотриджин или леветирацетам в качестве вариантов лечения 1-й линии у женщин и девочек, способных иметь детей (включая молодых девушек, которым вероятно понадобится лечение, когда они достигнут детородного возраста), с абсансными приступами и другими типами приступов (или с риском их возникновения). Если первый вариант оказался неудачным, рассмотрите второй из вариантов.

5.3.7. Не назначайте вальпроат натрия при абсансах в сочетании с другими типами приступов (или риском их возникновения) женщинам и девочкам, способным иметь детей (включая девушек, которым, вероятно, потребуется лечение, когда они достигнут детородного возраста), за исключением случаев, когда:

- другие варианты лечения неэффективны;
- риски и преимущества были полностью обсуждены, включая риски для будущего ребенка;
- была принята во внимание вероятность беременности, а при необходимости была внедрена программа предотвращения беременности.

структурная фокальная эпилепсия ( $n = 4$ ), генетические и предположительно генетические ЭЭ ( $n = 6$ ). Эффективность Сейзара при различных типах приступов составила: абсансы – 86 %, миоклонические приступы – 80 %, структурная фокальная эпилепсия – 80 %, другие формы – 66,7 %. Авторы показали, что Сейзар эффективен как при первичной монотерапии, так и в комбинированной терапии, включая пациентов с фармакорезистентной эпилепсией [18].

В 2022 г. данной группой авторов был обобщен опыт применения Сейзара на большей группе пациентов. В исследовании участвовали 104 пациента: 87 детей и 17 взрослых (42 – мужского и 62 – женского пола). Распределение по формам эпилепсии: структурная и предположительно структурная фокальная эпилепсия ( $n = 44$ ), фокальная эпилепсия неустановленной этиологии ( $n = 6$ ), генетические и предположительно генетические эпилепсии и ЭЭ ( $n = 43$ ), идиопатические формы эпилепсии ( $n = 11$ ). Сейзар применялся в монотерапии у 38 пациентов; добавлен к другим АЭП в 66 случаях; сочетание Сейзара с 1 АЭП получали 48 пациентов, сочетание Сейзара с 2 АЭП – 18 пациентов (из которых успешный переход с политерапии на монотерапию Сейзаром совершен у 2 пациентов) (табл. 4).

По оценке эффективности и переносимости терапии больными эпилепсией (материалы заседания Совета экспертов неврологов-эпилептологов Центрального федерального округа, 2022) Сейзар является:

- препаратом 1-го выбора в монотерапии и рациональной политерапии при всех формах эпилепсии и эпилептических синдромах у детей и взрослых;
- препаратом 1-й линии при генерализованной эпилепсии у детей, в том числе начиная с 3 лет (при абсансах), в связи с положительным когнитивным профилем;
- препаратом 1-го выбора при инициальной монотерапии женской и подростковой эпилепсии;
- препаратом выбора у больных с коморбидными психическими расстройствами.

На этапе планирования беременности оправдан перевод женщин с детородным потенциалом на ламотриджин [3].

**Проблема взаимозаменяемости оригинальных и генерических препаратов при эпилепсии.** По мнению М. Holtkamp и W.H. Theodore (2019), хотя генерические АЭП значительно дешевле, чем фирменные препараты, необходимым условием применения АЭП является биоэквивалентность [62]. Для клиницистов терапевтическая эквивалентность важна для предотвращения рецидива приступов или интоксикации при переходе на дженерики или между ними. Клинические исследования показывают, что переход на дженерики или между ними может оказывать влияние на эффективность лечения, даже если содержание препарата в крови при замене его существенно не меняется.

Таблица 4. Эффективность Сейзара при различных формах эпилепсии в общей группе пациентов,  $n = 104$  [16]

Table 4. Efficacy of Seizar in various forms of epilepsy in the general group of patients,  $n = 104$  [16]

Эффект Effect	Идиопатические эпилепсии, $n$ (%) Idiopathic epilepsies, $n$ (%)	Структурные фокальные эпилепсии, $n$ (%) Structural focal epilepsies, $n$ (%)	Генетические эпилепсии (+ энцефалопатии развития и эпилептические), $n$ (%) Genetic epilepsies (+ developmental and epileptic encephalopathies), $n$ (%)
Ремиссия приступов Remission of seizures	7 (64), из них 5 – клинико-электроэнцефалографическая ремиссия 7 (64), of which 5 were in clinical electroencephalographic remission	32 (64), из них 9 – клинико-электроэнцефалографическая ремиссия 32 (64), of which 9 were in clinical electroencephalographic remission	8 (19)
Урежение приступов на 50 % и более Reduction of seizures by 50 % or more	1 (9)	8 (16)	26 (60)
Без значимого эффекта No significant effect	3 (27)	10 (20)	9 (21)
Всего Total	11 (100)	50 (100)	43 (100)

Если необходимо переключиться на универсальные АЭП или между ними, врачи должны консультировать своих пациентов о необходимости строгой приверженности к лечению для снижения рисков.

Динамика плазменной концентрации ламотриджина по основным фармакокинетическим показателям (AUC и  $C_{max}$ ) после однократного приема препаратов Сейзар и Ламиктал в дозе 200 мг показала отсутствие существенных различий [19].

**Тактика перехода терапии пациентов с разными формами эпилепсии/типами приступов с базовых АЭП на Сейзар [49, 111].** Монотерапия АЭП – «золотой стандарт» лечения эпилепсии, связана с низкой вероятностью развития НЯ, позволяет избежать использования сложных режимов дозирования, добиться более высокой комплаентности пациентов, снизить стоимость лечения по сравнению с политерапией.

Внезапная замена одного АЭП на другой трудноосуществима и нежелательна, и даже потенциально опасна, так как возрастает риск резкого учащения приступов и развития непереносимых ПЭ АЭП.

На основе консенсуса мнений экспертов по результатам опроса SPECTRA (Study by a Panel of Experts Considerations for Therapy Replacement and Antiepileptics) с использованием дельфийского (Delphi) метода предпочтение отдается следующим стратегиям:

- переходная политерапия – процесс инициации лечения пациента новым АЭП до достижения его целевой дозы при сохранении поддерживающей дозы базового АЭП с последующим ее снижением и отменой первого АЭП;
- предпочтительна стратегия медленного титрования нового препарата при сохранении фиксированной дозы базового АЭП, что обеспечивает лучший контроль приступов и переносимость терапии;
- рекомендован гибкий режим титрования, предусматривающий постепенное снижение дозы базового препарата.

В соответствии с резолюцией заседания рабочей группы Российской противоэпилептической лиги сформулированы основные принципы безопасного выбора АЭП в рамках одного МНН [1]:

- у пациентов, находящихся в ремиссии, следует избегать замены препарата в рамках одного МНН, включая форму препарата. Замена может повлечь за собой возобновление приступов, возникновение НЯ и социальные последствия для пациента;
- замена лекарственного препарата в рамках одного МНН у пациентов, находящихся в ремиссии, не оправдана с экономической точки зрения в связи с возрастанием затрат на медицинскую помощь и увеличением не прямых расходов.

**Заключение.** Сейзар имеет самый большой клинический опыт применения (среди препаратов ламотриджина) в РФ. Эффективен в отношении ИГЭ, при этом длительность приема Сейзара без отмены терапии достигает 5 и более лет. Возможно применять Сейзар в монотерапии и в комбинации с вальпроатом, в дальнейшем снижая дозу вальпроата для уменьшения риска развития множественных НЯ.

Сейзар – эталонный ламотриджин в РФ, имеющий высокую терапевтическую эффективность и биоэквивалентность, соответственно, воспринимается врачебным сообществом как оригинальный препарат.

**Оптимальный алгоритм фармакотерапии при абсансной эпилепсии:**

1. При изолированных абсансах – монотерапия Сейзаром (ламотриджином) – 1-я линия монотерапии у женщин и девушек, способных иметь детей; при НЯ ламотриджина – этосуксимид.
2. При абсансах в комбинации с другими видами приступов: при сочетании с ГСП – Сейзар (ламотриджин) в монотерапии; при сочетании с ГСП и при НЯ этосуксимида – монотерапия вальпроатом, дуотерапия комбинацией ламотриджин + вальпроат.
3. При персистирующих приступах абсансов, ГСП, НЯ ламотриджина или вальпроата, противопоказаниях к назначению вальпроата – применение в монотерапии топирамата, клобазама; применение в дуотерапии топирамата и клобазама.

*Доклад иллюстрирован клиническими примерами.*

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Авакян Г.Н., Белоусова Е.Д., Бурд С.Г. и др. Рекомендации экспертного совета Российской противоэпилептической лиги по применению оригинальных и воспроизведенных препаратов (дженериков) для лечения эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2011;3(1):17–9.  
Avakyan G.N., Belousova E.D., Burd S.G. et al. Recommendations

of the Expert Council of the Russian Antiepileptic League on the use of original and generic drugs for the treatment of epilepsy. Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions 2011;3(1):17–9. (In Russ.)

2. Гусяков Ф.И., Белоусова М.В., Морозова Е.А., Газизова Д.Г. Гетерогенность абсансных эпилепсий в детском возрасте. Обзор

- ние психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева 2021;55(3):32–44. DOI: 10.31363/2313-7053-2021-56-3-32-44
- Gusakov F.I., Belousov M.V., Morozova E.A., Gazizova D.G. Heterogeneity of childhood absence epilepsies. *Obzrenie psikiatrii i meditsinskoj psikhologii im. V.M. Bekhtereva = V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology* 2021;55(3):32–44. (In Russ.). DOI: 10.31363/2313-7053-2021-56-3-32-44
3. Ермоленко Н.А., Рудакова И.Г., Калмыкова Г.В. и др. Оценка эффективности и переносимости терапии больных эпилепсией: материалы заседания Совета экспертов неврологов-эпилептологов Центрального федерального округа. Москва, 10 декабря 2022 г. Клинический разбор в общей медицине 2023;4(6):13–9. DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00266  
Ermolenko N.A., Rudakova I.G., Kalmykova G.V. et al. Assessment of the effectiveness and tolerability of therapy for patients with epilepsy: materials of the meeting of the Council of Experts of Neurologists-Epileptologists of the Central Federal District. Moscow, December 10, 2022. *Klinicheskiy razbor v obshchey meditsine = Clinical Review in General Medicine* 2023;4(6):13–9. (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00266
  4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Сейзар. Instruction for use of the medicinal product Sazar. (In Russ.).
  5. Карлов В.А. Абсанс. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2005;105(3):55–60.  
Karlov V.A. Absence seizure. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2005;105(3):55–60. (In Russ.).
  6. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: руководство для врачей. М.: Бином, 2019. 896 с.  
Karlov V.A. Epilepsy in children and adult women and men: a guide for doctors. Moscow: Binom, 2019. 896 p. (In Russ.).
  7. Карлов В.А., Овнатанов Б.С. Медиобазальные эпилептические очаги и абсансная активность на ЭЭГ. Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 1986;87(6):805–12.  
Karlov V.A., Ovnatanov B.S. Mediobasal epileptic foci and absence activity on the EEG. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 1986;87(6):805–12. (In Russ.).
  8. Клинические рекомендации. Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей. 2022. Доступно по: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/741\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/741_1)  
Clinical recommendations. Epilepsy and status epilepticus in adults and children. 2022. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/741\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/741_1). (In Russ.).
  9. Клинические рекомендации. Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей. 2023. Доступно по: <https://nrcpn.ru/doc/2021/kr-epilepsiya.pdf>  
Clinical recommendations. Epilepsy and status epilepticus in adults and children. 2023. Available at: <https://nrcpn.ru/doc/2021/kr-epilepsiya.pdf>. (In Russ.).
  10. Кулиш Е.А., Котов А.С., Мухина Е.В. и др. Синдром дефицита транспортера глюкозы I типа: клинический случай. Русский журнал детской неврологии 2019;14(2):23–8.  
DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-2-23-28  
Kulich E.A., Kotov A.S., Mukhina E.V. et al. Glucose transporter deficiency syndrome type 1: a case report. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology* 2019;14(2):23–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-2-23-28
  11. Лечение синдрома дефицита GLUT1. Клинические рекомендации Минздрава России. Доступно по: <https://diseases.medelement.com/disease/синдром-дефицита-glut1-кп-рф-2024/18123>.  
Treatment of GLUT1 deficiency syndrome. Clinical recommendations of the Ministry of Health of Russia. Available at: <https://diseases.medelement.com/disease/синдром-дефицита-glut1-кп-рф-2024/18123>. (In Russ.).
  12. Лукьянова Е.Г., Пырьева Е.А., Сорвачева Т.Н. и др. Кетогенная диета в лечении детей с фармакорезистентной эпилепсией. Отечественный опыт и перспективы. Российский неврологический журнал 2021;26(5):52–60.  
DOI: 10.30629/2658-7947-2021-26-5-52-60  
Lukyanova E.G., Pyreva E.A., Sorvacheva T.N. et al. Ketogenic diet in the treatment of pharmacoresistent epilepsy. Domestic experience and perspectives. *Rossiyskiy nevrologicheskiy zhurnal = Russian Neurological Journal* 2021;26(5):52–60. (In Russ.). DOI: 10.30629/2658-7947-2021-26-5-52-60
  13. Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Пылаева О.А. Эпилепсия с миоклонически-астатическими приступами (синдром Дозе). Русский журнал детской неврологии 2013;8(1):25–38.  
DOI: 10.17650/2073-8803-2013-8-1-25-38  
Mukhin K.Yu., Mironov M.B., Pylaeva O.A. Myoclonic astatic epilepsy (Doose syndrome). *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology* 2013;8(1):25–38. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2013-8-1-25-38
  14. Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Эпилептические синдромы. Клинико-электроэнцефалографическая диагностика и терапия. В кн.: Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Под ред. К.Ю. Мухина, Л.Ю. Глуховой, М.Ю. Бобыловой и др. 6-е изд. М.: Русский печатный двор, 2023. С. 146–323.  
Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S. Epileptic syndromes. Clinical electroencephalographic diagnosis and therapy. In: *Epileptic syndromes. Diagnostics and therapy*. Eds.: K.Yu. Mukhin, L.Yu. Glukhova, M.Yu. Bobylova et al. 6<sup>th</sup> edn. Moscow: Russkiy Pechatniy Dvor, 2023. Pp. 146–323. (In Russ.).
  15. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Калинина Л.В. и др. Типичные абсансы: клиническая систематизация и терапия. Вестник практической неврологии 1995;1(1):30–40.  
Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Kalinina L.V. et al. Typical absence seizures: clinical systematization and therapy. *Vestnik prakticheskoy nevrologii = Bulletin of Practical Neurology* 1995;1(1):30–40. (In Russ.).
  16. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Бобылова М.Ю., Фрейдкова Н.В. Ламотриджин (Сейзар) в лечении эпилепсии: результаты 4-летнего применения препарата в Объединении медицинских учреждений по диагностике, лечению и реабилитации заболеваний нервной системы и эпилепсии им. Святителя Луки. Русский журнал детской неврологии 2022;17(3):8–36.  
DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-3-8-36  
Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Bobylova M.Yu., Freydkova N.V. Lamotrigine (Sazar) in the treatment of epilepsy: four years of experience in Svt. Luka's Association of Medical institutions for the diagnosis, treatment, and rehabilitation of nervous system diseases and epilepsy. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology* 2022;17(3):8–36. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-3-8-36
  17. Новые данные о безопасности популярных противосудорожных препаратов. Катренстиль: онлайн-журнал для фармацевтов и медицинских работников 2024;244. Доступно по: [https://www.katrenstyle.ru/news/novye\\_dannye\\_o\\_bezopasnosti\\_populyarnykh\\_protivosudorozhnykh\\_preparatov](https://www.katrenstyle.ru/news/novye_dannye_o_bezopasnosti_populyarnykh_protivosudorozhnykh_preparatov).  
New data on the safety of popular anticonvulsants. *Katrenstyle: online magazine for pharmacists and medical professionals* 2024;244. Available at: [https://www.katrenstyle.ru/news/novye\\_dannye\\_o\\_bezopasnosti\\_populyarnykh\\_protivosudorozhnykh\\_preparatov](https://www.katrenstyle.ru/news/novye_dannye_o_bezopasnosti_populyarnykh_protivosudorozhnykh_preparatov). (In Russ.).
  18. Пылаева О.А., Мухин К.Ю. Эффективность и переносимость Сейзара (ламотриджин) в лечении эпилепсии (опыт Института детской неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки). Русский журнал детской неврологии 2020;15(2):17–41.  
DOI: 10.17650/2073-8803-2020-15-2-17-41  
Pylaeva O.A., Mukhin K.Yu. Efficacy and tolerability of Seizar (lamotrigine) in the treatment of epilepsy (experience of Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy). *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology* 2020;15(2):17–41. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2020-15-2-17-41
  19. Рудакова И.Г. Лечение эпилепсии в режиме взаимозамен и качество контроля эпилепсии – актуальные вопросы клинической практики. Фокус – ламотриджин. Вестник эпилептологии 2023;1:19–29.  
Rudakova I.G. Treatment of epilepsy in a reciprocal mode and the quality of epilepsy control are current issues in clinical practice. *Focus – lamotrigine. Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology* 2023;1:19–29. (In Russ.).

20. Сейзар. Регистр лекарственных средств России. Доступно по: <https://www.rlsnet.ru/drugs/seizar-36856>. Sazar. Register of Medicines of Russia. Available at: <https://www.rlsnet.ru/drugs/seizar-36856>. (In Russ.).
21. Синкин М.В., Кваскова Н.Е., Брутян А.Г. и др. Русскоязычный словарь терминов, используемых в клинической электроэнцефалографии. Нервные болезни 2021;1:83–8. DOI: 10.24412/2226-0757-2021-12312  
Sinkin M.V., Kvaskova N.E., Brutyan A.G. et al. Russian glossary of terms used in clinical electroencephalography. Nervnye bolezni = Nervous Diseases 2021;1:83–8. (In Russ.). DOI: 10.24412/2226-0757-2021-12312
22. Усачева Е.Л., Айвазян С.О., Сорвачева Т.Н. и др. Применение кетогенной диеты в лечении фармакорезистентных эпилепсий. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2004;7:29–34.  
Usacheva E.L., Ayvazyan S.O., Sorvacheva T.N. et al. The use of a ketogenic diet in the treatment of drug-resistant epilepsies. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2004;7:29–34. (In Russ.).
23. Эпилепсия. Атлас электроклинической диагностики и терапии. Т. 1. Под ред. К.Ю. Мухина, Л.Ю. Глуховой, А.А. Холина. М.: Русский Печатный Двор, 2023. 912 с.  
Epilepsy. Atlas of electroclinical diagnostics and therapy. Vol. 1. Eds.: K.Yu. Mukhin, L.Yu. Glukhova, A.A. Kholin. Moscow: Russkiy Pechatniy Dvor, 2023. 912 p. (In Russ.).
24. Эпилепсия. Атлас электроклинической диагностики и терапии. Т. 2. Под ред. К.Ю. Мухина, Л.Ю. Глуховой, А.А. Холина. М.: Русский Печатный Двор, 2024. 884 с.  
Epilepsy. Atlas of electroclinical diagnostics and therapy. Vol. 2. Eds.: K.Yu. Mukhin, L.Yu. Glukhova, A.A. Kholin. Moscow: Russkiy Pechatniy Dvor, 2024. 884 p. (In Russ.).
25. Aldenkamp A.P., Baker G. A systematic review of the effects of lamotrigine on cognitive function and quality of life. Epilepsy Behav 2001;2(2):85–91. DOI: 10.1006/ebeh.2001.0168
26. Bartolomei F., Genton P., Dravet Ch. et al. Comparative clinical and EEG study of Juvenile and childhood absence epilepsies. Epilepsia 1995;36(S3):S75–6.
27. Ben-Zeev B., Watemberg N., Lerman P. et al. Sulthiame in childhood epilepsy. Pediatr Int 2004;46(5):521–4. DOI: 10.1111/j.1442-200x.2004.01954.x
28. Berg M., Welty T.E., Gidal B.E. Bioequivalence between generic and branded lamotrigine in people with epilepsy: the EQUIGEN randomized clinical trial. JAMA Neurol 2017;74(8):919–26. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.0497
29. Brigo F., Igwe S.C. Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev 2017;2(2):CD003032. DOI: 10.1002/14651858.CD003032.pub3
30. Calmeil L.F. De l'épilepsie étudiée sous le rapport de son siège et de son influence sur la production de aliénation mentale; thèse présentée et soutenue à la Faculté de Médecine de Paris. Paris, 1824. (In French).
31. Carter E.G., Armour E.A., Pagano L.M., Reddy S.B. Epilepsy with myoclonic absences: a case series highlighting clinical heterogeneity and surgical management. Epileptic Disord 2022;24(3):541–7. DOI: 10.1684/epd.2022.1420
32. Cerulli Irelli E., Cocchi E., Morano A. et al. Women with Epilepsy Treatment Options and Research (WETOR) Study Group. Levetiracetam vs lamotrigine as first-line antiseizure medication in female patients with idiopathic generalized epilepsy. JAMA Neurol 2023;80(11):1174–81. DOI: 10.1001/jamaneurol.2023.3400
33. Kuo C.C. A common anticonvulsant binding site for phenytoin, carbamazepine, and lamotrigine in neuronal Na<sup>+</sup> channels. Mol Pharmacol 1998;54:712–21.
34. Cnaan A., Shinnar S., Arya R. et al. Childhood Absence Epilepsy Study Group. Second monotherapy in childhood absence epilepsy. Neurology 2017;88(2):182–90. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003480
35. Conrad E.C., Chugh N., Ganguly T.M. et al. Using generalized polyspike train to predict drug-resistant idiopathic generalized epilepsy. J Clin Neurophysiol 2022;39(6):459–65. DOI: 10.1097/WNP.0000000000000803
36. Coppola G., Licciardi F., Sciscio N. et al. Lamotrigine as first-line drug in childhood absence epilepsy: a clinical and neurophysiological study. Brain Dev 2004;26(1):26–9. DOI: 10.1016/s0387-7604(03)00090-1
37. Coppola G., Veggiotti P., Cusmai R. et al. The ketogenic diet in children, adolescents and young adults with refractory epilepsy: an Italian multicentric experience. Epilepsy Res 2002;48(3):221–7. DOI: 10.1016/s0920-1211(01)00315-1
38. Crunelli V., Leresch N., Cope D.W. GABA-A receptor function in typical absence seizures. In: Jasper's basic mechanisms of the epilepsies. Eds.: J.L. Noebels, M. Avoli, M.A. Rogawski. 4<sup>th</sup> edn. Bethesda: National Center for Biotechnology Information, 2012.
39. Crunelli V., Leresche N. Childhood absence epilepsy: genes, channels, neurons and networks. Nat Rev Neurosci 2002;3(5):371–82. DOI: 10.1038/nrn811
40. Temkin O. The Falling sickness. John Hopkins University Press, 1994.
41. Dlugos D., Shinnar S., Cnaan A. et al. Childhood Absence Epilepsy Study Team. Pretreatment EEG in childhood absence epilepsy: associations with attention and treatment outcome. Neurology 2013;81(2):150–6. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31829a3373
42. Doose H. Myoclonic atstatic epilepsy of early childhood. In: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. Eds.: J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet et al. London, 1992. Pp. 103–114.
43. Duchowny M., Pellock J.M., Graf W.D. et al. A placebo-controlled trial of lamotrigine add-on therapy for partial seizures in children. Neurology 1999;53(8):1724–31. DOI: 10.1212/wnl.53.8.1724
44. Dusanter C., Houot M., Mere M. et al. Cognitive effect of antiseizure medications in medial temporal lobe epilepsy. Eur J Neurol 2023;30(12):3692–702. DOI: 10.1111/ene.16050
45. Ferner R.E., Panayiotopoulos C.P. “Phantom” typical absences, absence status and experiential phenomena. Seizure 1993;2:253–6. DOI: 10.1016/s1059-1311(05)80135-9
46. Fisher R.S., Cross J.H., D'Souza C. et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. Epilepsia 2017;58(4):531–42. DOI: 10.1111/epi.13671
47. Fonseca Wald E.L.A., Klinkenberg S., Voncken T.P.C. et al. Cognitive development in absence epilepsy during long-term follow-up. Child Neuropsychol 2019;25(8):1003–21. DOI: 10.1080/09297049.2019.1614156
48. Frank L.M., Enlow T., Holmes G.L. et al. Lamictal (lamotrigine) monotherapy for typical absence seizures in children. Epilepsia 1999;40(7):973–9. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1999.tb00805.x
49. Garnett W.R., St Louis E.K., Henry T.R., Bramley T. Transitional polytherapy: tricks of the trade for monotherapy to monotherapy AED conversions. Curr Neuropharmacol 2009;7(2):83–95. DOI: 10.2174/157015909788848884
50. Gibbs F.A., Davis H., Lennox W.G. The electroencephalogram in epilepsy and in conditions of impaired consciousness. Arch Neurol Psych 1935;34(6):1135–48. DOI: 10.1001/archneurpsyc.1935.02250240002001
51. Glauser T.A., Holland K., O'Brien V.P. et al. Childhood Absence Epilepsy Study Group. Pharmacogenetics of antiepileptic drug efficacy in childhood absence epilepsy. Ann Neurol 2017;81(3):444–53. DOI: 10.1002/ana.24886
52. Glauser T.A., Cnaan A., Shinnar S. et al. Childhood Absence Epilepsy Study Team. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy: initial monotherapy outcomes at 12 months. Epilepsia 2013;54(1):141–55. DOI: 10.1111/epi.12028
53. Gossman W., Albuja A.C., Murphy P.B. Absence Seizure. StatPearls Publishing, 2019.
54. Grunze H., Greene R.W., Moller H.J. et al. Lamotrigine may limit pathological excitation in the hippocampus by modulating a transient potassium outward current. Brain Res 1998;791:330–4. DOI: 10.1016/s0006-8993(98)00180-2
55. Grunze H., Von Wegerer J., Greene R.W., Walden J. Modulation of calcium and potassium currents by lamotrigine. Neuropsychobiology 1998;38:131–8. DOI: 10.1159/000026528
56. Guerrini R., Mari F., Auvin S., Dravet C. Myoclonic epilepsies in infancy and early childhood. In: Epileptic Syndromes in infancy, childhood and adolescence. Eds.: M. Bureau, P. Genton, A.V. Delgado-Escueta et al. 6<sup>th</sup> edn. Paris: John Libbey Eurotext Ltd., 2019. Pp.173–188.

57. Guilhoto L.M. Absence epilepsy: continuum of clinical presentation and epigenetics? *Seizure* 2017;44:53–7. DOI: 10.1016/j.seizure.2016.11.031
58. Han M.J., Kim S.J. Effects of antiepileptic drugs on language abilities in benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes. *J Clin Neurol* 2018;14(4):523–9. DOI: 10.3988/jcn.2018.14.4.523
59. Hansen C.C., Ljung H., Brodtkorb E., Reimers A. Mechanisms underlying aggressive behavior induced by antiepileptic drugs: focus on topiramate, levetiracetam, and perampamil. *Behav Neurol* 2018;2018:2064027. DOI: 10.1155/2018/2064027
60. Holmes G.L., Fisher R. Childhood absence epilepsy. 2013. Available at: <https://www.epilepsy.com/what-is-epilepsy/syndromes/childhood-absence-epilepsy>.
61. Holmes G.L., Frank L.M., Sheth R.D. et al. Lamotrigine monotherapy for newly diagnosed typical absence seizures in children. *Epilepsy Res* 2008;82(2–3):124–32. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2008.07.016
62. Holtkamp M., Theodore W.H. Generic antiepileptic drugs—safe or harmful in patients with epilepsy? *Epilepsia* 2018;59(7):1273–81. DOI: 10.1111/epi.14439
63. Hwang H., Kim H., Kim S.H. et al. Long-term effectiveness of ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *Brain Dev* 2012;34(5):344–8. DOI: 10.1016/j.braindev.2011.08.007
64. Jiff D.M., van Veenendaal T.M., Debeij-van Hall M.H. et al. The cognitive profile of ethosuximide in children. *Paediatr Drugs* 2016;18(5):379–85. DOI: 10.1007/s40272-016-0187-z
65. Information on the risks of Valproate use in girls (of any age) and women of childbearing potential (Epilim, Depakote, Convulex, Episenta, Epival, Kentlim, Orlept, Sodium Valproate, Syonell, Valpal, Belvo & Dyzantil). Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. 2020. Available at: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/950802/107995\\_Valproate\\_HCP\\_Booklet\\_DR15\\_v07\\_DS\\_07-01-2021.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/950802/107995_Valproate_HCP_Booklet_DR15_v07_DS_07-01-2021.pdf).
66. Ivanova N., Peycheva V., Kamenarova K. et al. Three novel SLC2A1 mutations in Bulgarian patients with different forms of genetic generalized epilepsy reflecting the clinical and genetic diversity of GLUT1-deficiency syndrome. *Seizure* 2018;54:41–4. DOI: 10.1016/j.seizure.2017.11.014
67. Jain P. Absence seizures in children: usual and the unusual. *Indian J Pediatr* 2020;87(12):1047–56. DOI: 10.1007/s12098-020-03423-8
68. Jasper H.H., Droogeleever-Fortuyn J. Experimental studies on the functional anatomy of petit mal epilepsy. *Assoc Res Nerv Ment Dis* 1947;26:272–98.
69. Kang J.Q., Macdonald R.L. Molecular pathogenic basis for *GABRG2* mutations associated with a spectrum of epilepsy syndromes, from generalized absence epilepsy to Dravet syndrome. *JAMA Neurol* 2016;73(8):1009–16. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.0449
70. Kessler S.K., McGinnis E. A practical guide to treatment of childhood absence epilepsy. *Paediatr Drugs* 2019;21(1):15–24. DOI: 10.1007/s40272-019-00325-x
71. Kossoff E.H., Zupec-Kania B.A., Auvin S. et al. Charlie Foundation; Matthew’s Friends; Practice Committee of the Child Neurology Society. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open* 2018;3(2):175–92. DOI: 10.1002/epi4.12225
72. Koutroumanidis M. The role of EEG in the diagnosis and classification of epilepsy syndromes. *John Libbey Eurotext*. 2017. P. 200.
73. Koutroumanidis M., Arzimanoglou A., Caraballo R. 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* 2017;19(3):233–98. DOI: 10.1684/epd.2017.0935
74. Koutroumanidis M., Aggelakis K., Panayiotopoulos C.P. Idiopathic epilepsy with generalized tonic-clonic seizures only *versus* idiopathic epilepsy with phantom absences and generalized tonic-clonic seizures: one or two syndromes? *Epilepsia* 2008;49:2050–62. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01702.x
75. Larsen J., Johannesen K.M., Ek J. et al. The role of *SLC2A1* mutations in myoclonic atstatic epilepsy and absence epilepsy, and the estimated frequency of GLUT1 deficiency syndrome. *Epilepsia* 2015;56(12):e203–8. DOI: 10.1111/epi.13222
76. Liu Y., Bao X., Wang D. et al. Allelic variations of GLUT1 deficiency syndrome: the Chinese experience. *Pediatr Neurol* 2012;47(1):30–4. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.04.010
77. Matricardi S., Verrotti A., Chiarelli F. et al. Current advances in childhood absence epilepsy. *Pediatr Neurol* 2014;50(3):205–12. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.10.009
78. Mattozzi S., Cerminara C., Sotgiu M.A. et al. Occurrence of hyperventilation-induced high amplitude rhythmic slowing with altered awareness after successful treatment of typical absence seizures and a network hypothesis. *Clin Neurophysiol Pract* 2021;6:185–8. DOI: 10.1016/j.cnp.2021.03.009
79. Medina M., Genton P., Bureau M. et al. Absence epilepsies. In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. Eds.: M. Bureau, P. Genton, C. Dravet et al. 6th ed. Paris: John Libbey Eurotext Ltd., 2019. Pp. 285–320.
80. Mignot K., von Stülpnagel C., Nava C. et al. Genetic and neurodevelopmental spectrum of SYNGAP1-associated intellectual disability and epilepsy [published correction appears in *J Med Genet* 2016;53(10):720]. *J Med Genet* 2016;53(8):511–22. DOI: 10.1136/jmedgenet-2015-103451
81. Moavero R., Pisani L.R., Pisani F., Curatolo P. Safety and tolerability profile of new antiepileptic drug treatment in children with epilepsy. *Expert Opin Drug Saf* 2018;17(10):1015–28. DOI: 10.1080/14740338.2018.1518427
82. Mori T., Sakamoto M., Tayama T. et al. A case of epilepsy with myoclonic atonic seizures caused by *SLC6A1* gene mutation due to balanced chromosomal translocation. *Brain Dev* 2023;45(7):395–400. DOI: 10.1016/j.braindev.2023.03.001
83. Mostacci B., Ranzato F., Giuliano L. et al. Alternatives to valproate in girls and women of childbearing potential with idiopathic generalized epilepsies: state of the art and guidance for the clinician proposed by the Epilepsy and Gender Commission of the Italian League Against Epilepsy (LICE). *Seizure* 2021;85:26–38. DOI: 10.1016/j.seizure.2020.12.005
84. Mukhin K.Yu., Medvedev M.I., Petrukhin A.S. Epilepsy with myoclonic-astatic seizures: diagnostic criterion and treatment. *Brain Dev* 1998;20(6):481.
85. Myers K.A. Genetic epilepsy syndromes. *Continuum (Minneapolis)* 2022;28(2):339–62. DOI: 10.1212/CON.0000000000001077
86. Epilepsies in children, young people and adults. National Institute for Health and Care Excellence guideline. 2022. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217/>.
87. Nickels K., Kossoff E.H., Eschbach K., Joshi C. Epilepsy with myoclonic-atonic seizures (Doose syndrome): clarification of diagnosis and treatment options through a large retrospective multicenter cohort. *Epilepsia* 2021;62(1):120–7. DOI: 10.1111/epi.16752
88. Panayiotopoulos C.P. Idiopathic generalized epilepsies. Springer, 2012. Pp. 41–44.
89. Panayiotopoulos C.P. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. 2nd edn. Springer, 2010. Pp. 45–49; 325–335.
90. Panayiotopoulos C.P. Syndromes of idiopathic generalized epilepsies not recognized by the International League against epilepsy. *Epilepsia* 2005;46(Suppl 9):57–66. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2005.00314.x
91. Panayiotopoulos C.P., Ferrie C.D., Koutroumanidis M. et al. Idiopathic generalised epilepsy with phantom absences and absence status in a child. *Epileptic Disord* 2001;3(2):63–6.
92. Panayiotopoulos C.P., Koutroumanidis M., Giannakodimos S., Agathonikou A. Idiopathic generalised epilepsy in adults manifested by phantom absences, generalised tonic-clonic seizures, and frequent absence status. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:622–7. DOI: 10.1136/jnnp.63.5.622
93. Panayiotopoulos C.P. Principles of therapy in the epilepsies. In: *Clinical guide to epileptic syndromes and their treatment*. Springer, 2007. Pp. 155–184.
94. Pearl P.L. Epilepsy syndromes in childhood. *Continuum (Minneapolis)* 2018;24(1, Child Neurology):186–209. DOI: 10.1212/CON.0000000000000568

95. Pellock J., Montouris G.D., Ramsay R.E. New developments in the treatment of epilepsy. *CNS Spectrums* 2000;5(S2):1–8. DOI: 10.1017/S1092852900023579
96. Peltola M.E., Leitinger M., Halford J.J. et al. Routine and sleep EEG: minimum recording standards of the International Federation of Clinical Neurophysiology and the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 2023;64(3):602–18. DOI: 10.1111/epi.17448
97. Porwal M.H., Razzak A.N., Kumar V. et al. An analysis of suicidal and self-injurious behavior reports with antiseizure medications in the FDA adverse event database. *Epilepsy Res* 2024;203:107382. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2024.107382
98. Posner E.B., Mohamed K., Marson A.G. A systematic review of treatment of typical absence seizures in children and adolescents with ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine. *Seizure* 2005;14(2):117–22. DOI: 10.1016/j.seizure.2004.12.003
99. Ramm-Petersen A., Nakken K.O., Haavardsholm K.C., Selmer K.K. GLUT1-deficiency syndrome: report of a four-generation Norwegian family with a mild phenotype. *Epilepsy Behav* 2017;70(Pt A):1–4. DOI: 10.1016/j.yebeh.2017.02.016
100. Reed L., Ciliberto M., Fong S.L. et al. Efficacy of felbamate in a cohort of patients with epilepsy with myoclonic atonic seizures (EMaTS). *Epilepsy Res* 2024;201:107314. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2024.107314
101. Rinaldi V.E., Di Cara G., Mencaroni E., Verrotti A. Therapeutic options for childhood absence epilepsy. *Pediatr Rep* 2021;13(4):658–67. DOI: 10.3390/pediatric13040078
102. Sadleir L.G., Scheffer I.E., Smith S. et al. EEG features of absence seizures in idiopathic generalized epilepsy: impact of syndrome, age, and state. *Epilepsia* 2009;50(6):1572–8. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.02001.x
103. Sadleir L.G., Farrell K., Smith S. et al. Electroclinical features of absence seizures in childhood absence epilepsy. *Neurology* 2006;67(3):413–8. DOI: 10.1212/01.wnl.0000228257.60184.82
104. Scheffer I.E., Berkovic S., Capovilla G. et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58(4):512–21. DOI: 10.1111/epi.13709
105. Seneviratne U., Cook M.J., D’Souza W.J. Electroencephalography in the diagnosis of genetic generalized epilepsy syndromes. *Front Neurol* 2017;8:499. DOI: 10.3389/fneur.2017.00499
106. Smith D., Baker G., Davies G. et al. Outcomes of add-on treatment with lamotrigine in partial epilepsy. *Epilepsia* 1993;34(2):312–22. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1993.tb02417.x
107. Smith K.M., Wirrell E.C., Andrade D.M. et al. Management of epilepsy with eyelid myoclonia: results of an international expert consensus panel. *Epilepsia* 2023;64(9):2342–50. DOI: 10.1111/epi.17682
108. Smith K.M., Wirrell E.C., Andrade D.M. et al. Clinical presentation and evaluation of epilepsy with eyelid myoclonia: results of an international expert consensus panel. *Epilepsia* 2023;64(9):2330–41. DOI: 10.1111/epi.17683
109. Smith K.M., Wirrell E.C., Andrade D.M. et al. A comprehensive narrative review of epilepsy with eyelid myoclonia. *Epilepsy Res* 2023;193:107147. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2023.107147
110. Specchio N., Wirrell E.C., Scheffer I.E. et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 2022;63(6):1398–442. DOI: 10.1111/epi.17241
111. St Louis E.K., Gidal B.E., Henry T.R. et al. Conversions between monotherapies in epilepsy: expert consensus. *Epilepsy Behav* 2007;11(2):222–34. DOI: 10.1016/j.yebeh.2007.04.007
112. Stafstrom C.E. Dietary approaches to epilepsy treatment: old and new options on the menu. *Epilepsy Curr* 2004;4(6):215–22. DOI: 10.1111/j.1535-7597.2004.46001.x
113. Strzelczyk A., Schubert-Bast S. Psychobehavioural and cognitive adverse events of anti-seizure medications for the treatment of developmental and epileptic encephalopathies. *CNS Drugs* 2022;36(10):1079–111.
114. Tassinari C.A., Lyagoubi S., Santos V. et al. Study on spike and wave discharges in man. II. Clinical and electroencephalographic aspects of myoclonic absences. *Rev Neurol (Paris)* 1969;121(3):379–83. (In French).
115. Tissot S.A. *Traité de l'épilepsie. Faisant le tome troisième du Traité des nerfs & de leurs maladies.* Paris: Didot Le Jeune, 1770. (In French).
116. Tomson T., Battino D., Bromley R. et al. Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epileptic Disord* 2019;21(6):497–517. DOI: 10.1684/epd.2019.1105
117. Topiramate side effects (Topamax) guide. Most common to severe side effects of topiramate. Side effects topiramate prescription can cause. Topiramate side effects 25 mg to the highest dosage. Topiramate side effect treatment. Ed. by Y. Francese. 2023. Available at: <https://welevelupnj.com/treatment/topiramate-sideeffects/>.
118. Trevathan E., Kerls S.P., Hammer A.E. et al. Lamotrigine adjunctive therapy among children and adolescents with primary generalized tonic-clonic seizures. *Pediatrics* 2006;118(2):e371–8. DOI: 10.1542/peds.2006-0148
119. Typical absence seizure. Clinical overview. Available at: <https://www.epilepsydiagnosis.org/seizure/absence-typical-overview.html>.
120. Typical Absence Seizures. International League Against Epilepsy. Available at: <https://www.epilepsydiagnosis.org/seizure/absence-typicalrelatedsyndromes.html>.
121. Typical absence seizure. Related syndromes. Available at: <https://www.epilepsydiagnosis.org/seizure/absence-typicalrelatedsyndromes.html>.
122. Unterberger I., Trinka E., Kaplan P.W. et al. Generalized nonmotor (absence) seizures – what do absence, generalized, and nonmotor mean? *Epilepsia* 2018;59(3):523–9. DOI: 10.1111/epi.13996
123. Beniczky S., Trinka E., Abdulla F. Updated classification of epileptic seizures: position paper of the International League Against Epilepsy. Available at: <https://www.ilae.org/files/dmfile/updated-sz-classification2.pdf>.
124. Valproate use in men: as a precaution, men and their partners should use effective contraception. 2024. Available at: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/valproate-use-in-men-as-a-precaution-menand-their-partners-should-use-effective-contraception>.
125. Van der Louw E., Trimmel-Schwahofer P., Devlin A. et al. Human milk and breastfeeding during ketogenic diet therapy in infants with epilepsy: clinical practice guideline. *Dev Med Child Neurol* 2024;66(10):1276–88. DOI: 10.1111/dmcn.15928
126. Varesio C., Provenzi L., Donetti D. et al. Pathways to quality of life in adolescents with genetic generalized epilepsy: the role of seizure features and affective symptoms. *Epilepsy Behav* 2020;109:107115. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.107115
127. Videira G., Raimundo R., Chorão R. Epilepsy with myoclonic absences: a case series. *Seizure* 2023;106:162–3. DOI: 10.1016/j.seizure.2023.02.017
128. Vining E.P., Freeman J.M., Ballaban-Gil K. et al. A multicenter study of the efficacy of the ketogenic diet. *Arch Neurol* 1998;55(11):1433–7. DOI: 10.1001/archneur.55.11.1433
129. Williams D. A study of thalamic and cortical rhythms in petit mal. *Brain* 1953;76(1):50–69. DOI: 10.1093/brain/76.1.50
130. Wirrell E.C., Nabbout R., Scheffer I. et al. Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes: report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 2022;63(6):1333–48. DOI: 10.1111/epi.17237
131. Wirrell E., Sirven J.I., Fisher R. Juvenile myoclonic epilepsy. 2019. Available at: <https://www.epilepsy.com/what-is-epilepsy/syndromes/juvenile-myoclonic-epilepsy>.
132. Xiong Z.G., Chu X.P., MacDonald J.F. Effect of lamotrigine on the Ca<sup>2+</sup>-sensing cation current in cultured hippocampal neurons. *J Neurophysiol* 2001;86:2520–6. DOI: 10.1152/jn.2001.86.5.2520

Материал подготовлен О.А. Пылаевой.