

# Последствия перинатального поражения центральной нервной системы с эпилепсией



Версия: Клинические рекомендации РФ 2013-2017 (Россия)

Категории МКБ: Внутричерепное нетравматическое кровоизлияние у плода и новорожденного (P52), Другие уточненные нарушения со стороны мозга у новорожденного (P91.8), Ишемия мозга (P91.0), Неонатальная кома (P91.5),

Перивентрикулярные кисты (приобретенные) у новорожденного (P91.1), Последствия воспалительных болезней центральной нервной системы (G09), Церебральная лейкомаляция у новорожденного (P91.2), Эпилепсия (G40), Эпилептический статус (G41)

Разделы медицины: Неврология детская, Педиатрия

## Общая информация

### Краткое описание

#### Союз педиатров России

Клинические рекомендации

**Последствия перинатального поражения центральной нервной системы с эпилепсией**

**МКБ 10:** P91.0/ P91.1/ P91.2/ P91.5/ P91.8/ P52/ G40/ G41/ G09

**Год утверждения (частота пересмотра):** 2016 (пересмотр каждые 3 года)

**Последствия перинатального поражения центральной нервной системы с эпилепсией** – поражение головного мозга в определенный период его развития с последующим формированием хронической пароксизмальной болезни, проявляющейся повторными судорожными или бессудорожными стереотипными припадками.

Довольно часто заболевание является исходом перинатального поражения центральной нервной системы гипоксически-ишемического генеза (Церебральная ишемия P91.0, Внутричерепное нетравматическое кровоизлияние у плода и новорожденного II, III степени P52, Перивентрикулярные кисты (приобретенные) у новорожденного P91.1, Церебральная лейкомаляция у новорожденного P91.2, др.) вследствие нейронального некроза и апоптоза, отсроченной запрограммированной гибели нейронов, нарушением баланса между торможением и возбуждением незрелого мозга ребенка.

Анатомо-морфологические изменения головного мозга при тяжелых перинатальных поражениях, гидроцефалии, детском церебральном параличе являются органическим субстратом для возникновения аномальной электрической активности мозга с формированием эпилептических пароксизмов.

**Кодирование по МКБ-10**

P91.0 - Церебральная ишемия (до 42 недели постконцептуального возраста)

P91.1 - Перивентрикулярные кисты (приобретенные) у новорожденного (до 42 недели постконцептуального возраста)

P91.2 - Церебральная лейкомаляция у новорожденного (до 42 недели постконцептуального возраста)

P91.5 - Неонатальная кома

P91.8 - Другие уточненные нарушения со стороны мозга у новорожденного

P52 - Внутрочерепное нетравматическое кровоизлияние у плода и новорожденного II, III степени (до 42 недели постконцептуального возраста)

G40 - эпилепсия,

G40.0 - локализованная (фокальная, парциальная) идиопатическая эпилепсия и эпилептические синдромы с судорожными припадками,

G40.1 - локализованная (фокальная, парциальная) симптоматическая эпилепсия и эпилептические синдромы с простыми парциальными припадками,

G40.2 - локализованная (фокальная, парциальная) симптоматическая эпилепсия и эпилептические синдромы с комплексными парциальными судорожными припадками,

G40.3 - генерализованная идиопатическая эпилепсия и эпилептические

G40.4 - другие виды генерализованной эпилепсии и эпилептических синдромов,

G40.5 - особые эпилептические синдромы,

G40.6 - припадки grand mal неуточненные (с малыми припадками (petit mal) или без них), G

G40.7 - малые припадки (petit mal) неуточненные без припадков grand mal,

G40.8 - другие уточненные формы эпилепсии,

G40.9 - эпилепсия неуточненная,

G41 - эпилептический статус,

G41.0 - эпилептический статус grand mal (судорожных припадков),

G41.1 - эпилептический статус petit mal (малых припадков),

G41.2 - сложный парциальный эпилептический статус,

G41.8 - другой уточненный эпилептический статус,

G41.9 - эпилептический статус неуточненный.

## Примеры диагнозов

- Последствия перинатального поражения центральной нервной системы гипоксически-ишемического генеза (Церебральная ишемия II-III степени). Синдром мышечного гипертонуса. Задержка психомоторного развития. Риск формирования симптоматической эпилепсии. Недоношенность 26-27 недель в анамнезе.
- Последствия перинатального поражения центральной нервной системы. гипоксически-ишемического генезе (Внутрижелудочковое кровоизлияние (нетравматическое) 3-ей степени у плода и новорожденного P52.2). Спастический тетрапарез. Задержка психомоторного развития. Симптоматическая фокальная эпилепсия. Инфантильные спазмы (Синдром Веста G40.4). Недоношенность 24 недели в анамнезе.

## Классификация

Классификация последствий перинатальных поражений нервной системы у детей первого года жизни (Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины, 2005 г.) [8] представлена в табл. 1

Таблица 1 - Классификация последствий перинатальных поражений нервной системы у детей первого года жизни (Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины, 2005 г.)

Этиология и патогенетическая основа	Варианты клинического течения	Основные нозологические формы	Исходы
Последствия перинатального поражения центральной нервной системы гипоксически-ишемического генеза (Церебральная ишемия II-III степени) Внутричерепное нетравматическое кровоизлияние у плода и новорожденного II, III степени) (P91.0, P91.1, P91.2, P91.5, P91.8, P52.1-P52.9)	Перинатальное стойкое постгипоксическое и/или постгеморрагическое, травматическое, инфекционное поражение ЦНС. Симптоматические эпилепсии и эпилептические синдромы раннего детского возраста	Риск формирования или сформированная эпилепсия раннего возраста (G 40-40.9, G 41-41.9)	Неврологические отклонения не компенсированы к первому году жизни. Сохраняется тотальный или парциальный неврологический дефицит.

## Этиология и патогенез

Частыми причинами формирующейся эпилепсии являются тяжелые перинатальные поражения центральной нервной системы гипоксически-ишемического и травматического генеза, церебральная ишемия II, III степени, внутричерепное кровоизлияние II, III степени.

Гипоксия плода – неспецифическое проявление различных осложнений беременности и родов, прежде всего токсикозов беременных. Степень и выраженность токсикоза, его связь с

экстрагенитальной патологией женщины (особенно с болезнями сердечно-сосудистой системы) определяют длительность и выраженность гипоксии плода, центральная нервная система которого наиболее чувствительна к кислородной недостаточности. Антенатальная гипоксия приводит к замедлению роста капилляров головного мозга, увеличивает их проницаемость. Возрастают проницаемость клеточных мембран и метаболический ацидоз, развивается ишемия мозга с внутриклеточным ацидозом. Антенатальная гипоксия часто сочетается с интранатальной асфиксией. Частота первичной асфиксии составляет 5%. Гипоксия и асфиксия сопровождаются комплексом компенсаторно-приспособительных реакций, важнейшей из которых является усиление анаэробного гликолиза.

Воздействие гипоксии приводит к комплексу микроциркуляторных и метаболических расстройств, которые на тканевом уровне вызывают два основных повреждения: геморрагический инфаркт и развитие ишемии с последующей лейкомаляцией вещества мозга. Геморрагическому (особенно) и ишемическому поражению вещества мозга способствуют некоторые манипуляции в первые 48-72 часа жизни ребенка: введение гиперосмолярных растворов, искусственная вентиляция легких (ИВЛ) и связанная с ней гипоперфузия мозга на фоне падения напряжения углекислого газа, недостаточная коррекция объема циркулирующей крови и др.

Наиболее часто геморрагический инфаркт и ишемия развиваются у плодов и новорожденных в области перивентрикулярных сплетений – субэпендимально в сочетании с поражением вещества мозга. Кровоизлияние может происходить также в боковые желудочки мозга и в субарахноидальное пространство. Помимо описанных изменений, морфологическим субстратом гипоксии, как правило, является полнокровие мозга, его общий или локальный отек.

В патогенезе гипоксически-травматических и гипоксически-ишемических энцефалопатий причины и следствия меняются местами, переплетаются в сложных «порочных кругах». Нарушение гемодинамики (макро- и микроциркуляции) приводят к многовариантным метаболическим сдвигам (нарушение кислотно-основного состояния и электролитного баланса, дестабилизация клеточных мембран, гипоксемия и тканевая гипоксия), а эти сдвиги в свою очередь усугубляют расстройства микроциркуляции.

У недоношенных детей повреждающее действие внутриутробной гипоксии потенцируется незрелостью сосудов головного мозга, дезадаптацией в интранатальном периоде.

В последние годы расшифрованы тонкие механизмы патогенеза гипоксически-ишемических поражений мозга. Установлена роль выброса свободно-радикальных веществ и нарушений перекисного окисления липидов в повреждении мембран нервных клеток, роль блокады кальциевых каналов, страдания энергетических субклеточных структур – в первую очередь митохондрий.

Установлено, что повреждающее воздействие различных факторов может реализоваться как в форме быстрой гибели клетки (нейрональный некроз), так и в форме отсроченной, замедленной гибели – апоптоз.

Последний механизм может быть обратимым, т.е. у врача появляется время для предотвращения гибели клетки – так называемое «терапевтическое окно». Установлено, что

пострадавшие нейроны через межнейронные связи могут обусловить каскады патологических реакций, которые так же необходимо купировать, что обуславливает необходимость своевременного лечения и реабилитации детей с перинатальной патологией [4, 16, 19, 20, 22].

Этиологические факторы эпилепсии включают также травмы и инфекционные заболевания, метаболические нарушения, генетическую предрасположенность. Кроме того, эпилепсия нередко сопровождается врожденные пороки развития ЦНС (гидроцефалия, порэнцефалия, микрогирия, агенезия мозолистого тела, другие виды дизгенезий головного мозга), например, при синдроме Айкарди. Установлена или предполагается генетическая природа многих форм эпилепсии. На данный момент определено около 100 генов, ответственных за возникновение различных форм эпилепсии согласно международной он-лайн базе данных «Менделевское наследование у человека» (On-line Mendelian Inheritance in Men, OMIM). Например, при синдроме Веста (инфантильные спазмы) – OMIM #308350, генный локус Хр22.13. Существуют также гипотезы и исследования об участии иммунных, в том числе аутоиммунных, механизмов развития эпилепсии [27,28].

Основной патогенетический механизм эпилепсии – аномальное возбуждение и торможение нейрональных мембран и нейронов нейромедиаторами и распространение судорожной активности. На клеточном уровне при этом заболевании происходят многочисленные изменения в функциях ионных каналов, регуляции рецепторов нейротрансмиттеров и метаболизма энергии, что приводит к развитию приступов. Под воздействием различных провоцирующих факторов нормальный уровень нейрональной активации трансформируется в синхронные разряды с формированием паттерна аномальной активации. Вид эпилептического приступа зависит от локализации и количества клеток ЦНС, задействованных в этом процессе. Повторные и непровоцируемые эпилептические приступы как правило сочетаются с выраженными анатомическими и патофизиологическими нарушениями, часто генетически детерминированы. Эпилептический очаг – несколько аномально функционирующих нейронов, действующих патологически синхронно. Критерием эпилептизации нейрона является деполяризация мембраны (уменьшение величины отрицательного заряда при поляризации). Возникновение эпилептического приступа происходит при внутриклеточной пароксизмальной деполяризации, которая в интериктальном периоде сменяется глобальной деполяризацией [30,31].

Существуют также эпилепсии, обусловленные метаболическими нарушениями (нарушение обмена креатина, метаболизма аминокислот, пурина и пиримидина, ГАМК). Витаминовзависимые эпилепсии связаны с недостаточностью витамина В6, фолатов и других микроэлементов. Эпилепсия сопутствует синдромам митохондриальных нарушений в 60% случаев при данных заболеваниях [27-29].

Простые парциальные приступы (ППП), наиболее распространенные у детей раннего возраста, зависят от места локализации эпилептогенного очага, могут протекать с различными феноменами: моторными, соматосенсорными, вегетативными и др. При простых парциальных вегетативных приступах (ППВП) преобладают вегетативные симптомы, при этом эпилептогенный очаг локализуется в орбито-инсуло-темпоральной области. Сложные парциальные приступы (СПП) протекают с изменением сознания, которое сложно зафиксировать у детей раннего возраста [27,30].

## Эпидемиология

Частота эпилепсии в детской популяции составляет 0,5-0,75% детского населения, а

фебрильных судорог - до 5%. Частота эпилептических синдромов при ДЦП отмечается у 35% детей, особенно при гемипаретической форме.

## Диагностика

### Жалобы и анамнез

При сборе анамнеза и жалоб следует учитывать:

- Тяжелые соматические болезни матери;
- Инфекционно-воспалительные болезни матери;
- Асфиксия при рождении;
- Недоношенность;
- адержка психомоторного развития
- Наличие неврологической симптоматики в медицинской документации
- возраст больного к моменту первого приступа (ранняя манифестация болезни обычно характеризуется ее более тяжелым течением);
- наследственность (наличие эпилепсии у родителей и других родственников; наличие у них же иных пароксизмальных расстройств церебральных функций);
- наличие в анамнезе неонатальных приступов (судорог) как факторов риска по развитию эпилепсии;
- течение беременности данным ребенком (осложнения течения беременности и родов);
- наличие в анамнезе фебрильных судорог (фактор риска);
- перинатальная патология (поражение центральной нервной системы (ЦНС) гипоксического, ишемического, травматического и инфекционного генеза, токсические воздействия);
- гипоксические, ишемические, токсические, травматические или инфекционные поражения ЦНС перинатальном и неонатальном периоде

### Физикальное обследование

- Рекомендовано проводить осмотр пациента совместно со специалистом неврологом (подробнее Приложение Г1).

**Комментарии:** *проводится объективный клинический осмотр: определение общего состояния, физического развития, объективный осмотр по всем органам и системам.*

*Проводится оценка неврологического статуса ребенка первого года жизни с учетом возрастной периодизации: положения тела, позы, состояния*

*родничков, выраженности рефлексов новорожденных, спонтанной и стимулированной двигательной активности, изменений мышечного тонуса, сухожильных рефлексов, наличия патологических рефлексов, тремора, клонусов, очаговой симптоматики [1,2,3,6].*

*Оценивается психомоторное развитие, когнитивное развитие ребенка с учетом фактического и скорректированного возраста (график нервно-психического обследования младенца ГНОМ, шкалы развития младенца Bayley) [1,2,3,6].*

*Ранняя диагностика формирующейся эпилепсии может и должна проводиться на первом году жизни ребенка: при своевременном выявлении у него повторных эпизодов судорог различного характера, нередко сопровождающихся апноэ, комбинации сгибательных и разгибательных движений, фрагментарных или массивных миоклоний, формирование стойкого неврологического дефицита.*

### **Лабораторная диагностика**

**(Сила рекомендаций – 1; достоверность доказательств – С)**

- Рекомендуется проведение клинического анализа крови с подсчетом тромбоцитов [1,2,3,4,6].

**Комментарии:** *у пациентов с перинатальной патологией (гестозы беременных, гипоксия плода, недоношенность в анамнезе) выявляют анемию, изменения лейкоцитарной формулы. Анализ необходим для принятия решения о возможности проведения восстановительного лечения. На фоне приема противоэпилептических препаратов возможно снижение тромбоцитов в периферической крови.*

- Рекомендуется проведение клинического анализа мочи [1-6]

**Комментарии:** *у пациентов с перинатальной патологией (гестозы беременных, гипоксия плода, недоношенность в анамнезе) могут выявлять протеинурию, лейкоцитурию, бактериурию. Анализ необходим для принятия решения о возможности проведения восстановительного лечения [6].*

- Рекомендуется проведение биохимического анализа крови (аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ), общего и прямого билирубина, щелочной фосфатазы).

**Комментарии:** *оценивается функция печени на фоне приема противоэпилептических препаратов.*

- Рекомендуется исследование концентрации вальпроевой кислоты в сыворотке крови (до использования препарата и через 2 часа после приема препарата)

**Комментарии:** *терапевтическая концентрация вальпроевой кислоты составляет 50-100 мкг/мл. Данное исследование позволяет контролировать уровень препарата в крови, корректировать терапию, предотвращать нежелательные лекарственные явления.*

- Рекомендуется исследование концентрации лактата и аммиака в сыворотке крови

**Комментарии:** исследование проводится с целью выявления и дальнейшей коррекции лактатацидоза.

### **Инструментальная диагностика**

- Рекомендуется проведение нейросонографии: эхографическая визуализация головного мозга у детей первого года жизни позволяет оценить структуру мозга и ее отклонения, размеры ликворных пространств (желудочков мозга, межполушарной щели, субарахноидального пространства), состояние сосудистых сплетений, наличие кист, лейкомаляции, пороков развития мозга [1-6].

**Комментарии:** у пациентов с перинатальной патологией (гестозы беременных, гипоксия плода, недоношенность в анамнезе), перинатальным поражением центральной нервной системы в анамнезе, с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы с эпилепсией часто выявляются отклонения: асимметрия структуры, расширение ликворных пространств, участки гиперэхогенности, др. Метод является скрининговым для выявления структурной патологии головного мозга. Необходимо использование метода по показаниям в динамике на протяжении первого года жизни.

- Рекомендовано проведение доплерометрии, доплерографии сосудов головного мозга ребенка [6].

**Комментарии:** у пациентов с перинатальной патологией (гестозы беременных, гипоксия плода, недоношенность в анамнезе), перинатальным поражением центральной нервной системы в анамнезе, с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы с эпилепсией выявляются изменения скорости кровотока по передней мозговой артерии, вене Галена. Полученные данные позволяют обоснованно назначить лечение.

- Рекомендовано проведение электроэнцефалографии (ЭЭГ) [6, 26-31].

**Комментарии:** электроэнцефалографическое исследование — основной электрофизиологический метод, используемый в диагностике эпилепсии. Целью ЭЭГ-исследования при эпилепсии является выявление типичных (специфических) электрофизиологических признаков, соответствующих той или иной форме болезни [1].

При некоторых формах эпилепсии у детей, когда данные обычного ЭЭГ-исследования оказываются недостаточно информативными, показано проведение видео-ЭЭГ-мониторинга в период бодрствования и сна (продолжительная регистрация ЭЭГ с одновременной видеозаписью в течение 1,5–24 часов). При интериктальном ЭЭГ-мониторинге чаще выявляется паттерн “угнетение/вспышка, который становится более отчетливым в период сна (фаза глубокого сна). Могут выявляться: гипсаритмия, генерализованная пик-волновая или полипик-волновая активность, фокальные и мультифокальные пики, острые волны.

- Рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга.

**Комментарии:** Проводится с целью выявления структурных аномалий головного мозга.



*Диффузионное МРТ-исследование — один из новых видов МРТ-определения «каналов» белого вещества в глубоких слоях мозга (их обнаружение позволяет предотвратить развитие неврологического дефицита при нейрохирургическом вмешательстве). Функциональное МРТ-исследование (фМРТ) — прогрессивный метод нейровизуализации, определяющий функционально значимые участки мозга (речевые центры и моторные зоны), являющиеся индивидуальными для каждого пациента.*

*Даже при идиопатических генерализованных эпилепсиях, обычно не сопровождающихся патологическими изменениями при МРТ-исследовании, фМРТ позволяет в ряде случаев обнаружить структурные и/или функциональные аномалии.*

- Рекомендуется проведение компьютерной томографии (КТ) головного мозга, черепа.

**Комментарии:** *у пациентов с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы с эпилепсией проводится при подозрении на внутричерепное кровоизлияние, при травме.*

- Рекомендуется исследование офтальмологом глазного дна у ребенка первого года жизни, исследование зрительных вызванных потенциалов.

**Комментарии:** *у пациентов с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы с эпилепсией возможно выявление признаков внутричерепной гипертензии, врожденной атрофии зрительного нерва, характерных изменений для наследственных болезней обмена веществ. Исследование зрительных вызванных потенциалов на вспышку и «шахматный паттерн» у пациентов с фокальной эпилепсией.*

- Рекомендуется проведение отоакустической эмиссии, слуховых вызванных потенциалов

**Комментарии:** *проводится у пациентов с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы с эпилепсией при подозрении на тугоухость [6].*

- Рекомендуется консультация и наблюдение эпилептолога

**Комментарии:** *дети с подтвержденным диагнозом должны регулярно наблюдаться эпилептологом с целью подбора и коррекции противоэпилептической терапии.*

## **Медико-генетическое консультирование**

**(Сила рекомендаций – 1; достоверность доказательств – С)**

- Медико-генетическое консультирование рекомендуется проводить будущим родителям, беременной, пациентам с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы с эпилепсией [1-6].

**Комментарии:** *проводится кариотипирование, молекулярно-генетическое исследование, ТМС для проведения дифференциальной диагностики синдромальной патологии, наследственных болезней обмена веществ, цитогенетический и молекулярно-генетические анализы.*

## Иная диагностика

Консультации специалистов проводятся по показаниям.

# Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводится с эпилепсией, обусловленной токсико-метаболическими нарушениями функции ЦНС, перинатальными инфекционными заболеваниями, генетически детерминированными эпилепсиями.

Дифференциальный диагноз проводится с наследственными генетическими синдромами, митохондриальными заболеваниями, сопровождающимися эпилептическими приступами.

# Лечение

## Консервативное лечение

При эпилепсии требует длительного (многолетнего) приема препаратов, должно быть строго индивидуализированным и следует учитывать риск нежелательных лекарственных реакций. Для подбора адекватной противоэпилептической терапии необходимы данные о клинических особенностях приступа, динамике заболевания, механизме действия противоэпилептических препаратов. Лечение начинают с назначения одного препарата, увеличивая его дозу до тех пор, пока приступы не прекратятся (или не проявится токсическое действие препарата). Если назначенное средство не позволяет осуществлять контроль над приступами, его постепенно отменяют (по мере назначения другого препарата и увеличения его дозы).

- Рекомендовано проведение терапии противоэпилептическими препаратами.

**(Сила рекомендаций – 1; достоверность доказательств – С)**

**Комментарии:** *Вальпроевая кислота имеет сложный механизм действия: она влияет как на медиаторнозависимые, так и на медиаторнонезависимые клеточные процессы.*

*Широкий противоэпилептический эффект вальпроевой кислоты объясняется сочетанием клеточного и нейрофизиологического механизмов действия. В результате воздействия вальпроевой кислоты на определенные зоны, которые обладают эпилептогенными свойствами, активность приступов может быть подавлена на разных этапах ее формирования*

*Существует доказательство того, что вальпроевая кислота повышает обмен  $\gamma$ -аминомасляной кислоты, потенцируя ее эргическую функцию в определенных зонах головного мозга. Таким образом, влияние вальпроевой кислоты на нейронное возбуждение осуществляется посредством NMDA-рецепторов, что представляется важным в достижении противосудорожного эффекта. Потенцирование  $\gamma$ -аминомасляной кислоты и подавление глутаматных NMDA-рецепторов объясняют подавление фокальных и генерализованных двигательных припадков. Только антиэпилептические препараты вальпроевой кислоты обладают доказанной эффективностью при всех типах*

эпилептических приступах [26,27].

- Вальпроевая кислота<sub>ж вк</sub> (Код АТХ: N03AG01) капли из расчета 20-30 мг/кг/сут, применяется длительно, 3 раза в день;

- Леветирацетам<sub>ж</sub> (Код АТХ: N03AX14) длительно по схеме (см. табл. 2):

Таблица 2 - Схема применения леветирацетама

Масса тела, кг	Начальная доза — 7 мг/кг 2 раза в сутки	Максимальная доза — 21 мг/кг 2 раза в сутки
4	28 мг (0,3 мл) 2 раза в сутки	84 мг (0,85 мл) 2 раза в сутки
5	35 мг (0,35 мл) 2 раза в сутки	105 мг (1,05 мл) 2 раза в сутки
7	49 мг (0,5 мл) 2 раза в сутки	147 мг (1,5 мл) 2 раза в сутки

- Этосуксимид<sub>вк</sub> (Код АТХ: N03ADO1). Назначение - после получения информированного согласия родителей / опекунов пациентов, с разрешения Локального этического и Формулярного комитетов в условиях специализированного круглосуточного / дневного стационара федерального уровня. Начальная суточная доза 5-10 мг/кг массы тела. Каждые 4-7 дней суточную дозу увеличивают на 5 мг/кг.

Поддерживающая суточная доза препарата составляет, для детей 20 мг/кг массы тела. Максимальная суточная доза для детей составляет 40 мг/кг. Суточную дозу принимают в 2 или 3 приема. При хорошей переносимости препарата суточную дозу можно назначать в 1 прием. Длительность лечения устанавливается индивидуально.

- Очень серьезная проблема в эпилептологии – фармакорезистентность, до 40% случаев устойчивы к терапии. В таких случаях используют комбинации противоэпилептических препаратов.

- Рекомендуется проводить отмену препаратов возможно только при наличии стойкой ремиссии в течение 3-5 лет под контролем ЭЭГ-видеомониторинга.

- Рекомендовано проведение антиспастической терапии по показаниям

**(Сила рекомендаций – 1; достоверность доказательств – С)**

**Комментарии:** антиспастическая терапия с целью снижения тонуса сосудов и снижения мышечного тонуса, улучшения произвольных активных движений

- Толперизон (Код АТХ: M03BX04) до 25 мг/сут 2-3 нед.;

- Тизанидин<sub>ж вк</sub> (Код АТХ: M03BX02) до 2 мл/сут 1 мес.;

- Баклофен<sub>ж вк</sub> (Код АТХ: M03BX01) 5 мг/сут не менее 3 недель.

- Рекомендовано проведение ноотропной терапии

**(Сила рекомендаций – 1; достоверность доказательств – С)**

**Комментарии:** *ноотропная терапия проводится с целью улучшения высших функций головного мозга, устойчивости при различных стрессовых воздействиях*

- *Полипептиды коры головного мозга скота (код АТХ: N06ВХ) 5-10 мг внутримышечно в количестве 10 инъекций*
- *Гопантеповая кислота (ГАМК) (код АТХ: N06ВХ) до 12,5 мг/сут курсом не менее 2 месяцев,*
- *Метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролинвк (Код АТХ - N06ВХ) эндоназально или внутрь по 2 кап 2 раза в день по 10 дней в месяц, курсы повторять ежемесячно в течение 3 месяцев.*
- *Витамины (В1, В6, В12).*

### **Хирургическое лечение**

Нейрохирургическое лечение проводится по показаниям, возможна коррекция прогрессирующей гидроцефалии.

В современной мировой литературе также сообщается об использовании следующих видов нейрохирургических операций при различных резистентных к лечению эпилептических синдромах: передняя темпоральная лобэктомия; ограниченная темпоральная резекция, а также экстраемпоральная неокортикальная резекция. В России данные методы лечения не используются.

Комплекс реабилитационных мероприятий разрабатывается индивидуально и включает физические факторы:

- Массаж с исключением шейно-воротниковой зоны;
- гимнастика;
- кинезитерапия;
- лечение «положением» (укладки, тугоры, «воротники» и другие);
- терапия по Войту (физиотерапевтический метод лечения пациентов с патологиями моторных функций - рефлекторная локомоция); гидротерапия (методы подбираются индивидуально);
- лечебно-реабилитационная кровать «Сатурн» (эффект невесомости + вибромассаж);
- физиотерапевтические методы (гидротерапия);

В комплекс реабилитации входит психолого-педагогическая коррекция и психоэстетотерапия (коррекционная (кондуктивная) педагогика, психотерапевтическая коррекция в диаде «мать-дитя»), музыкотерапия, тактильно-кинестическая стимуляция и другое).

Комплексное восстановительное лечение пациента с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы с эпилепсией должно начинаться в максимально ранние сроки, что в большинстве случаев позволяет предотвратить формирование стойкого неврологического дефицита, существенно снизить риск развития осложнений и степени инвалидизации больного [5,6,15,23,24, 26,27,30].

## Прогноз

### **Исходы и прогноз последствий перинатального поражения центральной нервной системы с эпилепсией**

Прогноз для жизни благоприятный, зависит от вида и тяжести эпилептических приступов, этиологии, своевременного начала терапии, наличия или отсутствия сопутствующих, в том числе неврологических заболеваний, определяется ответом на терапию противоэпилептическими препаратами.

Прогноз для здоровья - при формировании эпилепсии зависит от времени начала противоэпилептической терапии, реабилитации, этапности, преемственности между этапами, мультидисциплинарного подхода, повторных курсов реабилитации по показаниям, отсутствия фармакорезистентности к противоэпилептическим препаратам. Адекватная реабилитация позволяет снизить тяжесть неврологического дефицита, социализировать ребенка в соответствии с его уровнем психического развития и моторных навыков. [9-14,17,21,26, 27,]30

## Профилактика

### **Профилактика и диспансерное наблюдение**

#### **Профилактика**

Профилактика развития тяжелых гестозов, хронической и острой гипоксии плода, невынашивания, медико-генетическое консультирование будущих родителей и беременных, пренатальная диагностика.

#### **Ведение пациентов**

Педиатр осматривает ребенка ежемесячно в течение 2 лет.

Невролог осматривает ребенка на 1 месяце жизни на дому, далее каждые 3 месяца на первом году жизни и каждые 6 месяцев на втором году жизни ребенка.

Эпилептолог осматривает ребенка по показаниям.

Окулист - в 1 месяц и в 1 год жизни, далее – по показаниям.

ЛОР-врач – в 1, 4, 6, 12 месяцев жизни, далее – по показаниям.

Аудиологический скрининг проводится в 1 месяц жизни или после выписки из стационара второго этапа выхаживания.

Нейросонография проводится 1 раз в год, общий анализ крови – 2 раза в год, общий анализ мочи – 1 раз в год, биохимический анализ крови (содержание билирубина, глюкозы, кальция, активность щелочной фосфатазы) – по показаниям.

ЭЭГ видеомониторинг проводится по показаниям, не реже одного раза в полгода.

Сроки реабилитации зависят от степени тяжести и выраженности клинических проявлений поражения ЦНС:

- легкая степень – до 2 лет
- средняя степень – до 3 лет;
- тяжелая степень – до 18 лет.

## **Иммунопрофилактика**

Согласно приказу № 229 МЗ РФ от 2002 г., неврологические состояния – не противопоказание для вакцинации. Иммунизацию проводят по индивидуальному графику в соответствии с календарем прививок на фоне ремиссии, инактивированными вакцинами. Если педиатру неясен характер изменений ЦНС, он направляет ребенка к неврологу и эпилептологу для уточнения активности процесса, после чего принимает решение о проведении вакцинации.

# **Информация**

## **Источники и литература**

### **I. Клинические рекомендации Союза педиатров России**

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Ильин А.Г., Конова С.Р. и др. Разноуровневая система оказания комплексной реабилитационной помощи детям с хронической патологией и детям-инвалидам. Методические рекомендации М.: НИЦЗД РАМН. 2012. 29 с. 2. Баранов А.А. Состояние здоровья детей в Российской Федерации как фактор национальной безопасности. Пути решения существующих проблем. Справочник педиатра. 2006; 3: 9-14. 3. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Волынец Г.В., Ильин А.Г., Конова С.Р. и др. Определение ограничений жизнедеятельности в категории «Способность к общению» («Общение») у детей разного возраста на основе международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья. М.: ПедиатрЪ. 2013. 64 - 96 с. 4. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. М.: Триада -Х. 2001. 640 с. 5. Барашнев Ю.И. Особенности здоровья детей, родившихся с помощью вспомогательных репродуктивных технологий. Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 2004; 49(5): 12 6. Бомбардинова Е.П., Яцык Г.В., Зайнитдинова Р.С. Немедикаментозные методы

восстановительного лечения детей с перинатальным поражением нервной системы. Рос. педиатр. ж. 2011; 3:55-56. 7. Диагностика и комплексная реабилитация перинатальной патологии новорожденных детей. Под ред. Г.В. Яцык. М. ПедиатрЪ 2012.156с. 8. Кешишян Е.С., Сахарова Е.С. Психомоторное развитие как критерий неврологического развития здоровья недоношенного ребенка. Леч.врач.2004; 5: 21-57. 9. Классификация перинатальных поражений нервной системы и их последствий у детей первого года жизни. Методические рекомендации. М ФГОУ «ВУНМЦ Росздрава». 2007.88 с. 10. Митиш М.Д. Отдаленные последствия перинатальных поражений мозга у детей. Автореферат дисс. докт. мед. наук. М.2004 25с. 11. Неонатология. Под ред. Т.Л.Гомеллог, М.Д. Каннигам. Пер. с англ. М.: Медицина 1995. 640 с. 12. Неонатология: национальное руководство. Под ред. Н.И. Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2007. 848с. 13. Пальчик А.Б., Фёдорова Л.А., Понятишин А.Е. Неврология недоношенных детей. М.: Медпресс. 2011. 352 с. 14. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. СПб.: Питер.2000. 224с. 15. Педиатрия. Под ред Дж Грефе. М.: Практика.1997. 912 с. 16. Принципы этапного выхаживания недоношенных детей. Под ред. чл.-корр. РАМН, проф. Л.С. Намазовой-Барановой. М. 2013. с.172-204 17. Пшениснов К.В. Диагностика и интенсивная терапия полиорганной недостаточности у новорожденных, нуждающихся в межгоспитальной транспортировке. Автореф. дисс. канд. мед. наук. СПб, 2009.24 с. 18. Руководство по педиатрии. Неонатология. Под редакцией Г.В. Яцык, Г.А. Самсыгиной. М.:Династия. 2006. 464 с. 19. Современные медико-социальные проблемы неонатологии. Под ред. А.А. Баранова, Г.В. Яцык. М.2015. ПедиатрЪ. С 225-301 20. Шабалов Н.П. Асфиксия новорожденных. М.: Медицина. 1990. 310 с. 21. Шабалов Н.П. Неонатология. М.: Мед-пресс-информ. 2004.Т.1.608 с. 22. Шилко В.И., Зеленцова В.Л., Попова Н.П. Опыт реабилитации недоношенных детей с перинатальным поражением мозга. Росс. вестн. перинатолог. и педиатр. 2003;2:43-47. 23. Шмаков А.Н., Конхно В.Н.. Критические состояния новорожденных (технология дистанционного консультирования и эвакуации). Новосибирск: Коста.2009.165 с. 24. Яцык Г.В. Выхаживание глубоконедоношенных детей. Медицинская газета. №66. 26 августа 2005 г. (электронная версия). 25. Яцык Г.В., Бомбардинова Е.П. Избранные лекции по педиатрии. Под редакцией А.А. Баранова, Р.Р. Шилаева, Б.С. Каганова. М.: Династия. 2005 .С.57-67. 26. Зенков Л. Р. Лечение эпилепсии (Справочное руководство для врачей). М., 2001. 229 с. 27. Мухин К. Ю., Петрухин А. С. Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. М.: Арт-Бизнес-Центр, 2000. 319 с. 28. Броун Т. Р., Холмс Г. Л. Эпилепсия. Клиническое руководство. Пер. с англ. М.: «Изд-во БИНОМ». 2006. 288 с. 29. Киссин М. Я. Клиническая эпилептология. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009. 256 с. 30. Студеникин В. М., Шелковский В. И., Балканская С. В. Локализационно-обусловленные формы эпилепсии у детей и их лечение // Лечащий Врач. 2008. № 5. С. 68–71. 31. Эпилепсия в нейропедиатрии (коллективная монография) / Под ред. Студеникина В. М. М.: Династия. 2011, 440 с.

## Информация

### Ключевые слова

- гипоксия
- недоношенность
- церебральная ишемия

- внутричерепное кровоизлияние
- внутрижелудочковое кровоизлияние
- мышечный гипертонус
- мышечная дистония
- задержка моторного развития
- задержка психомоторного развития
- эпилепсия
- судороги
- судорожный синдром
- парциальные приступы
- абсансы
- синдром Веста
- синдром Айкарди

### Список сокращений

ОММ - Менделеевское наследование у человека (On-line Mendelian Inheritance in Men)

ДЦП – детский церебральный паралич

КТ – компьютерная томография

МРТ — магнитно-резонансная томография

НМТ – низкая масса тела

НСГ – нейросонография

ОНМТ – очень низкая масса тела

ППВП – простые парциальные вегетативные приступы

ППП - простые парциальные приступы

СПП - сложные парциальные приступы

УЗДГ – ультразвуковая доплерография

УЗИ — ультразвуковое исследование

фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография

ЦНС – центральная нервная система

ЭНМТ – экстремально-низкая масса тела

ЭЭГ – электроэнцефалография

АСТ - аспаратаминотрансфераза

АЛТ - аланинаминотрансфераза

ЛДГ - лактатдегидрогеназа

ГГТ - гамма-глутамилтранспептидаза

ЭНМТ – экстремально-низкая масса тела

### Термины и определения

**Экстремально-низкая масса тела (ЭНМТ)** – масса тела при рождении от 500 до 999 грамм

**Очень низкая масса тела (ОНМТ)** - масса тела при рождении от 1000 до 1499 грамм

**Низкая масса тела (НМТ)** - масса тела при рождении от 1500 до 2499 грамм

### Критерии оценки качества медицинской помощи

Таблица 1 - Организационно-технические условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи	Специализированная медицинская помощь
Условия оказания медицинской помощи	Стационарно / в дневном стационаре
Форма оказания медицинской помощи	Плановая

Таблица 2 - Критерии качества оказания медицинской помощи

№	Критерий качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
---	-------------------	-------------------------------------	-------------------------------------



1	Рекомендуется проведение неоднократных курсов реабилитации с использованием физических факторов, в том числе кинезитерапии	С	1
2	Рекомендуется использование мультидисциплинарного подхода с участием невролога, офтальмолога, педагога-психолога, эпилептолога, нейрохирурга	С	1

#### **Приложение А1. Состав рабочей группы:**

Баранов А.А., акад. РАН, профессор, д.м.н., Председатель Исполкома Союза педиатров России.

Намазова-Баранова Л.С., акад. РАН, профессор, д.м.н., заместитель Председателя Исполкома Союза педиатров России.

Володин Н.Н., акад. РАН, профессор, д.м.н.

Яцык Г.В., профессор, д.м.н., член Союза педиатров России

Давыдова И.В., д.м.н., член Союза педиатров России

Мамедьяров А.М., к.м.н., член Союза педиатров России

Турти Т.В., д.м.н., член Союза педиатров России

Беляева И.А., д.м.н., член Союза педиатров России

Зими́на Е.П., к.м.н., член Союза педиатров России

Сергиенко Н.С., к.м.н., член Союза педиатров России

Вишнева Е.А., к.м.н., член Союза педиатров России

Бакович Е.А., к.м.н., член Союза педиатров России

Зокирова З.Ф., к.м.н., член Союза педиатров России

Черников В.В., к.м.н., член Союза педиатров России

Блохина А.И., член Союза педиатров России

Митиш М.Д., д.м.н., член Союза педиатров России

Мигали А.В., к.м.н., член Союза педиатров России

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

#### **Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций**

##### **Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:**

1. Врачи-педиатры, врачи неонатологи;
2. Детские неврологи;
3. Детские нейроортопеды;
4. Врачи лучевой диагностики;
5. Врачи функциональной диагностики;
6. Врачи общей практики (семейные врачи);
7. Студенты медицинских ВУЗов;
8. Обучающиеся в ординатуре и интернатуре.

**Методы, используемые для сбора/селекции доказательств:** поиск в электронных базах данных.

##### **Описание методов, использованных для оценки качества и силы доказательств:**

доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE и PubMed. Глубина поиска - 5 лет.

### **Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:**

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

### **Методы, использованные для анализа доказательств:**

- обзоры опубликованных мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

### **Описание методов, использованных для анализа доказательств**

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь, влияет на силу рекомендаций.

Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо. Любые различия в оценках обсуждались всей группой авторов в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

**Таблицы доказательств:** заполнялись авторами клинических рекомендаций.

**Методы, использованные для формулирования рекомендаций:** консенсус экспертов.

### **Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs)**

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте авторов разработанных рекомендаций.

### **Экономический анализ**

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

### **Метод валидации рекомендаций**

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

### **Описание метода валидации рекомендаций**

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать, насколько доступна для понимания интерпретация доказательств, лежащая в основе рекомендаций.

От врачей первичного звена получены комментарии в отношении доходчивости изложения данных рекомендаций, а также их оценка важности предлагаемых рекомендаций, как инструмента повседневной практики.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы (авторами рекомендаций). Каждый пункт обсуждался в отдельности.

### **Консультация и экспертная оценка**

Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

### **Рабочая группа**

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок

при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

### Основные рекомендации

Сила рекомендаций (1-2) на основании соответствующих уровней доказательств (А-С) и индикаторы доброкачественной практики (табл. 1) – good practice points (GPPs) приводятся при изложении текста рекомендаций.

Таблица П1- Схема для оценки уровня рекомендаций

Степень достоверности рекомендаций	Соотношение риска и преимуществ	Методологическое качество имеющихся доказательств	Пояснения по применению рекомендаций
1А Сильная рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества	Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот	Надежные непротиворечивые доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или неопровержимые доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска.	Сильная рекомендация, которая может использоваться в большинстве случаев у преимущественного количества пациентов без каких-либо изменений и исключений
1В Сильная рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества	Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот	Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с некоторыми ограничениями (противоречивые результаты, методологические ошибки, косвенные или случайные и т.п.), либо других веских основаниях. Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее.	Сильная рекомендация, применение которой возможно в большинстве случаев
1С Сильная рекомендация, основанная на	Польза, вероятно, будет превалировать над возможными рисками и затратами,	Доказательства, основанные на обсервационных исследованиях,	Относительно сильная рекомендация, которая может быть изменена при получении

доказательствах низкого качества	либо наоборот	бессистемном клиническом опыте, результатах РКИ, выполненных с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная.	доказательств более высокого качества
2А Слабая рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества	Польза сопоставима с возможными рисками и затратами	Надежные доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или подтвержденные другими неопровержимыми данными. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска.	Слабая рекомендация. Выбор наилучшей тактики будет зависеть от клинической ситуации (обстоятельств), пациента или социальных предпочтений.
2В Слабая рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества	Польза сопоставима с рисками и осложнениями, однако в этой оценке есть неопределенность.	Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с существенными ограничениями (противоречивые результаты, методологические дефекты, косвенные или случайные), или сильные доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования (если они проводятся), скорее всего, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее.	Слабая рекомендация. Альтернативная тактика в определенных ситуациях может явиться для некоторых пациентов лучшим выбором.
2С Слабая рекомендация, основанная на доказательствах	Неоднозначность в оценке соотношения пользы, рисков и осложнений; польза может быть	Доказательства, основанные на наблюдательных исследованиях, бессистемного	Очень слабая рекомендация; альтернативные подходы могут быть использованы в равной

низкого качества	сопоставима с возможными рисками и осложнениями.	клинического опыта или РКИ с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная.	степени.
------------------	--	--	----------

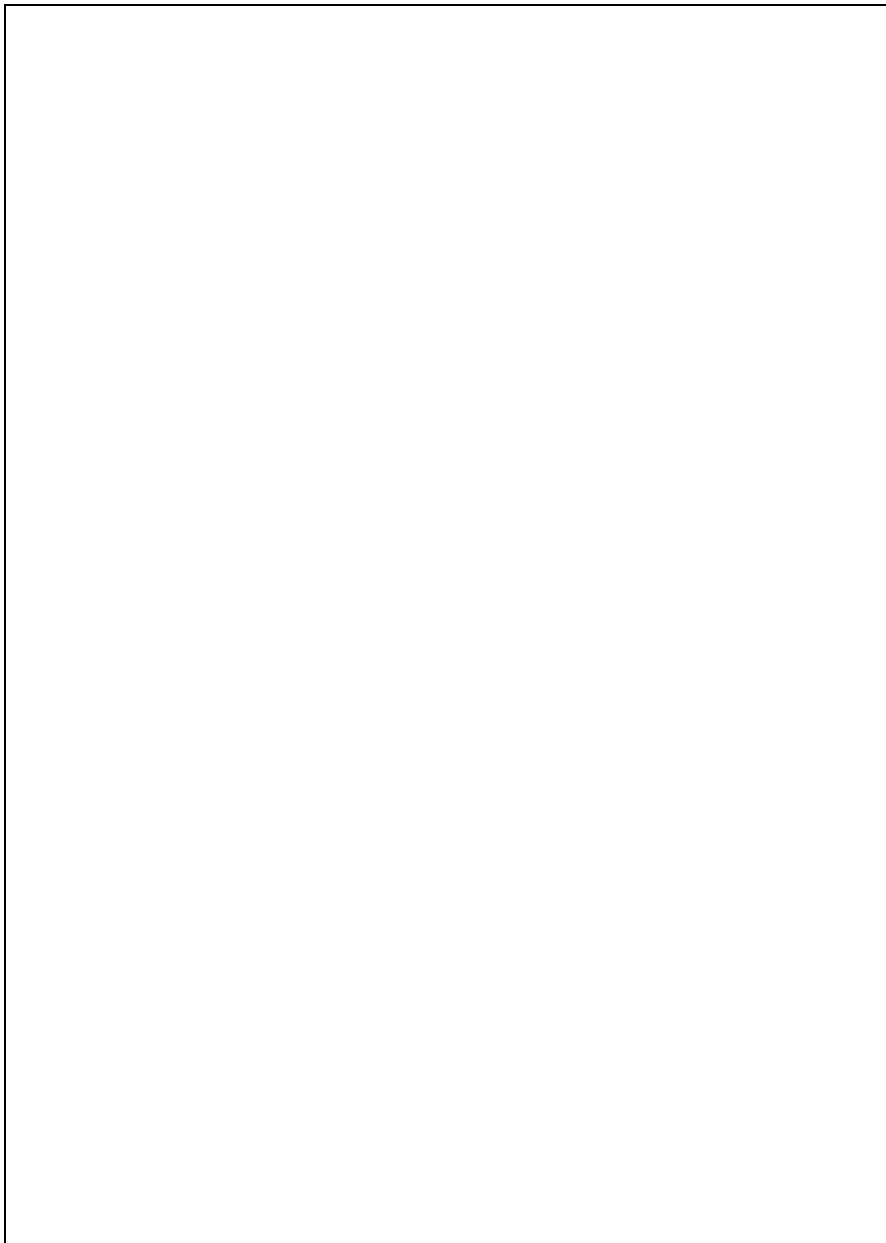
\*В таблице цифровое значение соответствует силе рекомендаций, буквенное - соответствует уровню доказательности

Актуализация данных клинических рекомендаций будет проводиться не реже, чем один раз в три года. Принятие решения об обновлении будет принято на основании предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями с учётом результатов комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результатов клинической апробации.

### **Приложение А3. Связанные документы**

Порядки оказания медицинской помощи: Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. N 366н "Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи"

### **Приложение Б. Алгоритм ведения пациента**



### **Приложение В. Информация для пациентов**

Последствия перинатального поражения центральной нервной системы с мышечным гипертонусом – заболевание являющееся исходом перинатального поражения центральной нервной системы гипоксически-ишемического генеза (Церебральная ишемия P91.0, Внутричерепное нетравматическое кровоизлияние у плода и новорожденного II, III степени P52, Перивентрикулярные кисты (приобретенные) у новорожденного P91.1, Церебральная лейкомаляция у новорожденного P91.2, др.) вследствие нейронального некроза и отсроченной запрограммированной гибели нейронов (апоптоза).

У недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ, ОНМТ, на протяжении первых 6 месяцев жизни часто отмечается период «мнимого благополучия». Для детей, родившихся доношенными, недоношенными с низкой массой тела характерным является постепенное развитие стойких двигательных нарушений. Неврологические симптомы проявляются по мере созревания нервной системы ребенка.

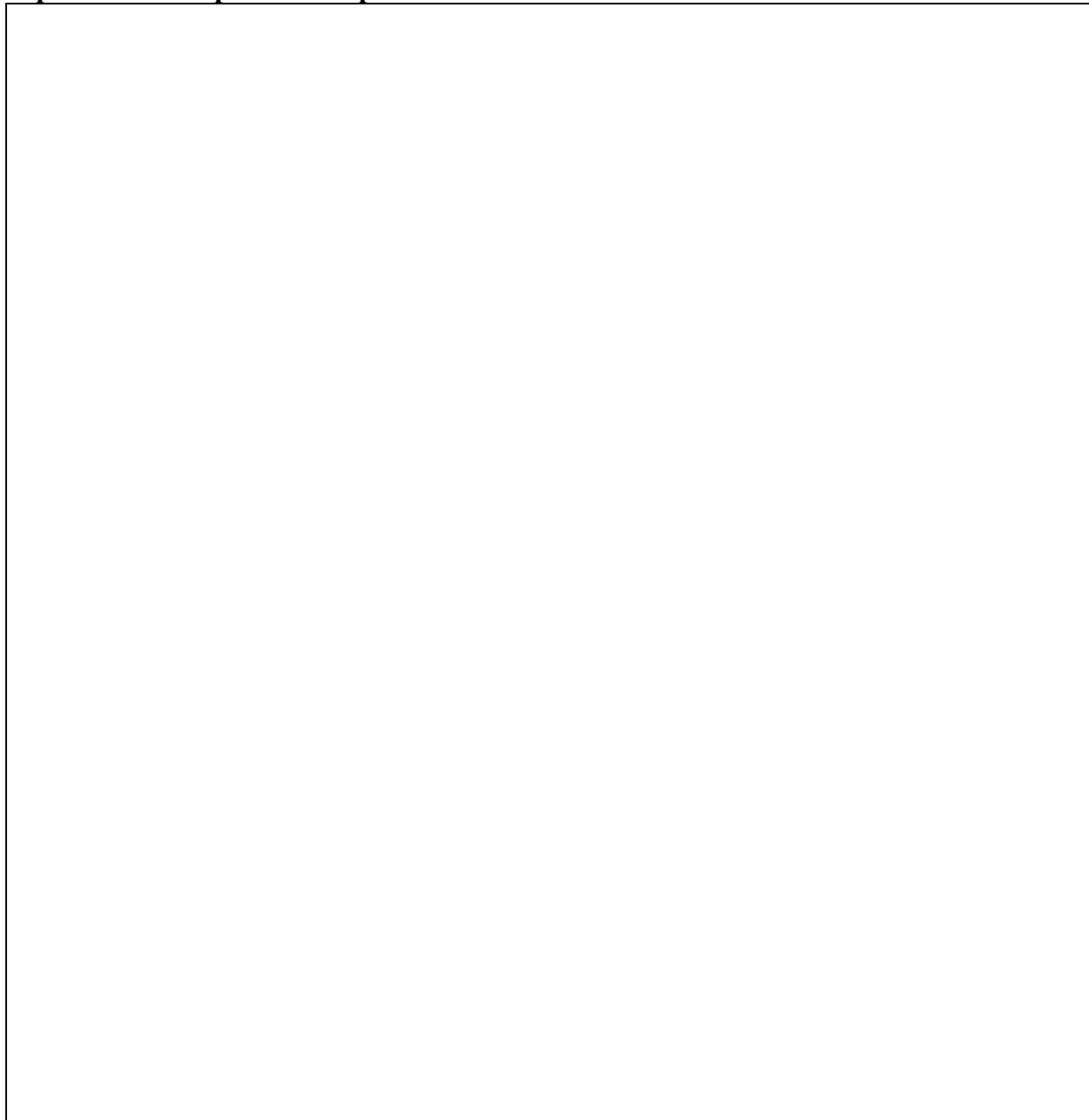
Апоптоз (отсроченная запрограммированная гибель нейронов) может быть обратима, потому у врача появляется время для предотвращения гибели нейрона – так называемое «терапевтическое окно».

Прогноз зависит от тяжести поражения центральной нервной системы, эффективности

проводимого лечения.

Проведение раннего, этапного восстановительного лечения/реабилитации определяет более благоприятный прогноз и улучшает качество жизни детей, в некоторых случаях предотвращая их инвалидизацию.

### **Приложение Г1. Алгоритм диагностики пациента с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы с эпилепсией**



### **Приложение Г2. Расшифровка примечаний.**

...ж – лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р)

...вк – лекарственный препарат, входящий в Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р)