

# ВЫБОР ФОРМЫ ВЫПУСКА ВИГАБАТРИНА У ПАЦИЕНТОВ С ЭПИЛЕПСИЕЙ И ТУБЕРОЗНЫМ СКЛЕРОЗОМ. ФОКУС НА ДИСФАГИЮ

**М.Ю. Дорофеева, Е.Д. Белоусова, А.В. Маркин**

Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, 2.

**Контакты:**

Марина Юрьевна Дорофеева – [mdorofeeva@inbox.ru](mailto:mdorofeeva@inbox.ru)

*Выбор формы выпуска лекарственного препарата основывается на возрасте и сопутствующей патологии. Дисфагия (затрудненное глотание) может развиваться при тяжелых состояниях, обусловленных фармакорезистентными эпилептическими приступами, когнитивными нарушениями или иными причинами, что затрудняет применение твердых форм лекарственных препаратов. Значение и распространенность дисфагии при эпилепсии недооценивается. Растворимые формы выпуска вигабатрина должны назначаться вместо твердых форм у детей с момента рождения до 6 лет, а также у детей с туберозным склерозом и/или эпилепсией более старшего возраста и взрослых пациентов при наличии признаков дисфагии. Скрининг пациентов на наличие дисфагии необходимо проводить всем пациентам с эпилепсией и туберозным склерозом при первичном обследовании, а также при ухудшении состояния и появлении или усугублении неврологических нарушений.*

**Ключевые слова:** вигабатрин, форма выпуска, эпилепсия, туберозный склероз, дисфагия.

Синдром инфантильных эпилептических спазмов (синдром Веста) и другие плохо поддающиеся терапии противоэпилептическими препаратами (ПЭП) формы эпилепсии – состояния, при которых назначается вигабатрин у пациентов с эпилепсией и, в том числе, с туберозным склерозом. Это тяжелые инвалидизирующие состояния, при которых применение недостаточно эффективных методов терапии может приводить к когнитивному регрессу. Вигабатрин относится к ПЭП первой линии для лечения инфантильных эпилептических спазмов у пациентов с туберозным склерозом (ТС) и без него [1, 2, 3]. В связи с повышением доступности жидких форм выпуска вигабатрина (гранулы для приготовления раствора) был проведен поиск публикаций в базе PubMed по словам «эпилепсия», «туберозный склероз», «дисфагия». Дисфагия оказалась сильно недооцененным состоянием у пациентов с эпилепсией в целом и туберозным склерозом в частности, при котором жидкие формы выпуска имеют существенные преимущества для повышения приверженности к терапии и ее большей эффективности.

**Дисфагия у пациентов с эпилепсией при туберозном склерозе.** Дисфагия – (от др.-греч. *δυσ* – расстройство и др.-греч. *φαγεῖν* – есть, глотать) – расстройство акта глотания, состояние, которое может затруднять применение таблетированных форм и потребовать перевод пациентов на жидкие формы лекарственных препаратов. Ниже представлены причины, вызывающие дисфагию у пациентов с ТС.

У пациентов с туберозным склерозом дисфагия может развиваться при: наличии гамартом или фиброэпителиальных полипов в полости рта или пищевода [4], выраженной эпителиальной и фиброзной гиперплазии десен [5], ангиомиолипомах твердого неба [6], ахалазии пищевода [7].

Эверолимус – препарат для терапии осложнений туберозного склероза у большой группы пациентов с этим заболеванием. Дисфагия и стоматиты – один из возможных побочных эффектов, которые могут встречаться у 10% пациентов, принимающих ингибиторы m-TOR [8].

Описываются случаи развития ангиофибромы десны, которые также могут сопровождаться симптомами дисфагии [9]. По данным исследования, проведенного в Японии в 2021 году, наличие фибром в полости рта у пациентов с ТС – достаточно частое явление и встречается у 40% пациентов [10].

Таблетки вигабатрина 500 мг имеют большой размер и сами по себе могут стать причиной дисфагии. В этом случае рекомендуют сменить лекарственную форму [11].

К ранним осложнениям операции по установлению стимулятора блуждающего нерва относят



повреждение блуждающего нерва, приводящее к охриплости, одышке и дисфагии из-за паралича голо-  
совых связок [12].

Также нарушения глотания зарегистрированы у пациентов с туберозным склерозом и нарушениями  
осевого скелета [13]. Дисфагия была описана как одна из симптомов поражения аорты у пациента с  
ТС [14].

В среднем дисфагия развивается у 50% пациентов с цереброваскулярными заболеваниями, у 25%  
пациентов после черепно-мозговой травмы и у 30% пациентов с опухолями головного мозга [16].  
У пациентов с эпилепсией при туберозном склерозе исследований по распространённости дисфагии не  
проводилось. Однако известно, что у 15-20% пациентов с ТС обнаруживается СЭГА (субэпендимальная  
гигантоклеточная астроцитомы) головного мозга, и 90% больных имеют туберы в различных отделах го-  
ловного мозга, при этом индекс их распространённости является предиктором тяжести эпилепсии [30].

В связи с этим у пациентов с эпилепсией и туберозным склерозом после любых вновь возникших  
неврологических нарушений следует проводить оценку на предмет наличия дисфагии.

**Дисфагия, связанная с эпилептическими приступами.** Постиктальное состояние может характе-  
ризоваться различными сенсорными, когнитивными и двигательными нарушениями, а также дисфункцией  
речи и языка, парезом Тодда и нарушениями сознания. В зависимости от возраста пациента, характера  
приступа и особенностей лежащего в основе поражения головного мозга симптомы могут различаться  
по степени тяжести и длиться от нескольких минут до нескольких часов или дней. Орофациальные и  
ороалиментарные автоматизмы, такие как жевание и сглатывание, являются известными проявлениями  
эпилептических приступов, однако постиктальные изменения функции глотания, приводящие к дисфагии,  
до сих пор недостаточно изучены [17].

Глотание регулируется широко распределённой нейронной сетью, которая задействует множество  
корковых и подкорковых областей мозга в обоих полушариях, что делает дисфагию весьма возможным  
осложнением эпилептических приступов. Наблюдаемые нарушения глотания представляют дополни-  
тельный симптом постиктального состояния, в основе которого лежит тот же механизм, что и при парезе  
Тодда. Дисфагия связана с повышенной частотой внутрибольничных осложнений, таких как аспирацион-  
ная пневмония и дефицит питания, что приводит к более длительному пребыванию в больнице, а также  
к повышению заболеваемости и смертности [16].

Первое относительно крупное исследование пациентов с постприступной дисфагией было проведено  
в Германии в 2024 году. У 41 взрослого пациента с фокальной эпилепсией, у которых до приступа не было  
признаков дисфагии, было зафиксировано развитие постиктальной дисфагии, которая сохранялась в  
среднем в течение 4 дней (от 1 до 8) и была тяжелой в 48,8% случаев. У 85% пациентов требовалось изме-  
нить режим питания, у 51,2% пациентов развилась аспирационная пневмония. Кроме этого, у пациентов  
увеличилось время пребывания в стационаре (+3,9 дня;  $p = 0,001$ ). Авторы подчеркивают влияние дис-  
фагии на прием лекарств: таблетки могут оставаться в полости рта/глотке либо попадать в дыхательные  
пути. Поэтому для безопасного приема лекарств часто требуется изменить их форму или даже способ  
введения (например, через назогастральный зонд) [17].

В публикации 2025 года [16] с красноречивым названием «Дисфагия при эпилепсии. Молчаливый  
враг» также отмечается низкая осведомленность о дисфагии при эпилепсии, которая может привести к  
несоблюдению режима приёма лекарств, обезвоживанию, дефициту питания и аспирационной пневмонии.  
Авторы статьи обращают особое внимание на синдром Леннокса–Гасто, при котором часто фиксируют  
проблемы с глотанием. Для скрининга дисфагии у пациентов с эпилепсией авторы предлагают исполь-  
зовать опросники EAT-10 (The Eating Assessment Tool) [18], опросник SSQ (Swallow Sydney Qustioner) и  
опросник дисфагии Mayo [16].

Некоторые противосудорожные препараты, такие как клобазам, фенитоин, фенобарбитал, вальпроевая  
кислота, ламотриджин, окскарбазепин и габапентин, могут усугублять дисфагию [19].

При трудностях с проглатыванием таблеток предпочтительнее использовать жидкие пероральные  
формы. Измельчение пероральных препаратов для введения через зонд для энтерального питания со-  
пряжено с рисками, поскольку потенциально может повлиять на биодоступность препарата, снизив его  
эффективность или создав угрозу безопасности (из-за засорения зонда для энтерального питания или  
взаимодействия лекарственного препарата с зондом). Этот принцип также применим к особенностям  
режима питания: жидкие продукты или продукты с однородной мягкой текстурой обычно более безопасны  
при глотании и могут эффективно снижать риск удушья. Врачи также должны знать о взаимодействии  
продуктов питания и лекарств с материалом, из которого изготовлен зонд для питания, поскольку кон-  
центрация некоторых препаратов может снижаться после введения через зонд, и в этом случае  
необходимо либо скорректировать дозу, либо отказаться от такого способа введения препарата.  
Например, было обнаружено, что биодоступность диазепама ухудшается при введении через зонд  
из поливинилхлорида (ПВХ) и полиуретана [16].



Таблица 1. Опросник для скрининга дисфагии EAT-10  
(The Eating Assessment Tool, Belafsky et al., 2008) [18]

Вопросы	Оцените по 4-бальной шкале: 0 – нет проблем, 4 – серьезная проблема				
	0	1	2	3	4
Из-за проблем с глотанием я похудел	0	1	2	3	4
Из-за проблем с глотанием я не могу есть вне дома	0	1	2	3	4
Глотание жидкости требует дополнительных усилий	0	1	2	3	4
Глотание твёрдой пищи требует дополнительных усилий	0	1	2	3	4
Глотание таблетки требует дополнительные усилия	0	1	2	3	4
Глотание причиняет боль	0	1	2	3	4
Процесс глотания влияет на удовольствие от еды	0	1	2	3	4
Еда застревает в горле при глотании	0	1	2	3	4
Во время еды возникает кашель	0	1	2	3	4
Глотание вызывает стресс	0	1	2	3	4

*Если общая сумма ответов на все вопросы превышает 3 балла – вероятно нарушение глотания.*

Некоторые пациенты с дисфагией способны пить только загущенные жидкости. В таких случаях жидкие напитки загущают до нужной консистенции с помощью загустителей, в состав которых входят такие ингредиенты, как крахмал и камедь. Однако это может привести к негативным последствиям, включая обезвоживание, дефицит питания, снижение высвобождения и/или биодоступности лекарств, а также инфекции мочевыводящих путей [16].

**Симптомы и диагностика дисфагии.** Общая распространенность дисфагии у детей в популяции составляет 0,9%, но в группах риска (например, при детском церебральном параличе) она выше. Следует отметить, что даже у здоровых детей существуют проблемы с кормлением – до 50% родителей здоровых детей жалуются на сложности с кормлением [20].

Дисфагия – это также и гериатрический синдром, от которого страдают от 10% до 33% пожилых людей. Дисфагия у пожилых с неврологическими заболеваниями встречается: у 80% пациентов при болезни Альцгеймера и в 60% случаях – при болезни Паркинсона. У пациентов, перенёсших инсульт, дисфагия наблюдается в 37-78% случаев [21].

Примерно у 80% пациентов, можно диагностировать дисфагию, задав им 5 вопросов:

1. Что происходит, когда вы пытаетесь глотать?
2. Испытываете ли вы трудности с пережевыванием пищи?
3. Испытываете ли вы трудности с глотанием только твердой пищи, только жидкости или жидкой и твердой пищи?
4. Опишите начало, продолжительность и частоту симптомов.
5. Каковы сопутствующие симптомы? [21]

Пациенты с орофарингеальной дисфагией часто жалуются на удушье, кашель, слюнотечение, срыгивание через нос, трудности с началом глотания или необходимость многократно проглатывать пищу, чтобы она не оставалась во рту. У них может наблюдаться охриплость или другие изменения голоса, в том числе «мокрый» голос.

Пациенты с дисфункцией пищевода обычно не испытывают затруднений при глотании, но жалуются на ощущение застревания пищи в пищеводе после глотания. Пациенты с обструктивными поражениями сообщают о прогрессирующих симптомах, возникающих в основном при проглатывании твёрдой пищи, в то время как у пациентов с нарушениями моторики часто наблюдается периодическая дисфагия при проглатывании твёрдой и жидкой пищи.

Неприятный запах изо рта, рвота непереваренной пищей, особенно по ночам, характерна для ахалазии или дивертикула пищевода.

Ахалазия кардии – хроническое нервно-мышечное заболевание, характеризующееся отсутствием или недостаточным рефлексорным расслаблением нижнего пищеводного сфинктера,



вследствие чего происходит непостоянное нарушение проходимости пищевода, вызванное сужением его отдела перед входом в желудок (кардиальный отдел пищевода или кардия) и расширением выше-расположенных участков. Мы нашли описания нескольких клинических случаев, представляющих сочетание ахалазии с эпилепсией: при туберозном склерозе [7], при синдроме тройной А (АААS или синдромом Олгроува) [31, 32], мутации в гене *POLG* [33], у девочки с частичной трисомией 1p и делецией в 9p [34].

Болезненное глотание может указывать на инфекционный процесс, например, кандидоз пищевода или вирусный эзофагит. Спазм дистального отдела пищевода также может вызывать боль при глотании, но это состояние встречается гораздо реже [22].

Необходимо обратить внимание на качество и звучание голоса пациента: «влажный голос» может указывать на длительную аспирацию в гортань, а слабый, хриплый голос – на патологию голосовых связок. Обратите внимание на избыток слюны во рту. Слюнотечение или гиперсаливация не всегда вызваны избыточной выработкой слюны. На самом деле, гиперсаливация часто связана с нарушением координации глотания.

Таблица 2. Типы дисфагии и наиболее распространённые сопутствующие клинические состояния [16]

Тип дисфагии	Определение	Сопутствующие клинические состояния (причины)
Ротоглоточный	Нарушение жевания, контроля над болюсом и/или прохождения болюса из полости рта в шейный отдел пищевода	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Когнитивные нарушения</li> <li>• Задержка развития</li> <li>• Побочные эффекты ряда лекарственных препаратов</li> <li>• Миопатия (миозит, мышечная дистрофия)</li> <li>• Неврологические расстройства (нейродегенеративные, нервно-мышечные, рассеянный склероз, черепно-мозговая травма, периферические/центральные нервные расстройства)</li> <li>• Респираторные заболевания</li> <li>• Структурные аномалии (опухоли, инфекции, радиационные повреждения, хирургическая резекция, лимфаденопатия, неправильный прикус)</li> <li>• Ксеростомия (сухость слизистых полости рта, связанная с изменением в секреции слюны, часто является побочным эффектом лекарственных препаратов)</li> </ul>
Пищеводный	Затруднение при прохождении болюса из пищевода в желудок	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Функциональные нарушения пищевода или его моторики (ахалазия, изжога, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рефлюксная гиперчувствительность, спазм пищевода, гиперсократительный пищевод)</li> <li>• Гипертонус нижнего пищеводного сфинктера</li> <li>• Инфекции (инфекционный эзофагит, вирус простого герпеса, цитомегаловирус, <i>Candida</i>)</li> <li>• Побочные эффекты ряда лекарственных препаратов</li> <li>• Обструкция (гипертиреоз, опухоли, кардиомегалия или пороки сердца, предшествующие операции или облучение)</li> <li>• Ревматологические заболевания (склеродермия, синдром Шегрена, саркоидоз)</li> <li>• Структурные или механические нарушения (задержка пищи, злокачественные новообразования, стриктура пищевода)</li> </ul>

Попросите пациента сделать глоток и обратите внимание на то, насколько ему это трудно. Наблюдение за тем, как пациент глотает различные жидкости и твёрдые продукты, поможет понять, какой тип дисфагии у него наблюдается. Например, дисфагия при проглатывании твёрдых продуктов может указывать на механическую обструкцию, вызванную поражением пищевода или корня языка. Дисфагия при проглатывании жидкостей может указывать на нейрогенную природу заболевания.



Существует ряд тестов с глотанием воды, например, пациента просят проглотить 50 мл воды порциями по 5 мл. Дисфагия диагностируется, если пациент давится, кашляет или у него наблюдается изменение качества голоса [23].

У детей, помимо вышеперечисленного, к признакам дисфагии относят постоянно открытый рот. У детей, которые постоянно дышат через рот, отсутствует контакт между задней частью языка и мягким нёбом. Это приводит к повышению рвотного рефлекса и, как следствие, затрудняет глотание твёрдой пищи. Невнятная речь или задержка речевого развития, увеличенное время приема пищи, частая рвота, изжога, асимметрия лица, нарушения прикуса или аномалии развития зубов могут быть признаками дисфагии. Дисфагия у детей часто встречается при синдроме Дауна, Ангельмана, Мебиуса, Эллерса–Данло, миодистрофиях, детском церебральном параличе и пр.

Тяжелая дисфагия может быть причиной смерти и инвалидности среди детей и взрослых с неврологическими расстройствами (например, церебральным параличом, инсультом, деменцией) из-за таких серьезных осложнений, как дефицит питания, обезвоживание и аспирационная пневмония. Наличие рецидивирующих пневмоний также является патогномичным симптомом. Симптомы дисфагии и аспирации требуют обращения к отоларингологу [24].

**Влияние когнитивных и поведенческих проблем у пациентов с туберозным склерозом на выбор лекарственной формы.** Только половина пациентов с ТС обладают нормальными интеллектуальными способностями (с IQ > 80), а 40-50% имеют интеллектуальные нарушения. Проблемы с обучением встречаются у 60% пациентов, у многих из которых наблюдаются проявления синдрома дефицита внимания и гиперактивности высокой степени выраженности [25]. Дисфагия – очень распространенное состояние у пациентов с когнитивными и поведенческими проблемами, нарушения кормления встречается у 80% пациентов с задержками развития [20].

Согласно нашим наблюдениям (НИКИ педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева), у педиатрических пациентов с туберозным склерозом с когнитивными и поведенческими нарушениями применение жидких форм имеет значительные преимущества, так как повышает комплаентность и точность дозирования препарата. При принятии решения по выбору формы выпуска принималось во внимание мнение опекуна или медицинского персонала, который отвечал за прием лекарственных средств. В результате большинство пациентов с туберозным склерозом до 18 лет переходили на гранулы для приготовления раствора.

**Позиция организации здравоохранения в отношении выбора формы выпуска лекарств у педиатрических пациентов.**

**ВОЗ.** В резолюции Всемирной ассоциации здравоохранения (WHA 60.20) «Лучшие лекарства для детей» говорится, что для улучшения эффективности и переносимости лекарств у детей должны использоваться удобные для приема специализированные детские формы [26].

**Коллегия ЕЭК.** Согласно рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 13.09.2021 N 23: таблетированные формы препаратов у детей до 2 лет не применимы, до 6 лет – не предпочтительны. Раствор для приема внутрь применим у детей с первых дней жизни, а также является наилучшей и предпочтительной формой с 1 месяца жизни и старше [27].

Таблица 3. Оценка пригодности способа введения и лекарственной формы у детей в зависимости от возраста (пероральные лекарственные формы [27])

Лек. форма	Недоношенные новорожденные	Доношенные новорожденные (0 дней – 28 дней)	Дети грудного и младенческого возраста (1 месяц – 2 года)	Дети дошкольного возраста (2 года – 5 лет)	Дети школьного возраста (6 лет – 11 лет)
Раствор или капли	применимы с проблемами	применимы	наилучшая и предпочтительная применимость	наилучшая и предпочтительная применимость	предпочтительная применимость
Таблетки	не применимы		не предпочтительны		предпочтительная применимость

**Сравнение эффективности твердых и жидких форм у детей.** Ряд исследований [28, 29] показывают меньшую эффективность применения неспециализированных форм у детей. Например, по данным перекрестного сравнительного исследования у детей с эпилепсией показано, что прием детских жидких специализированных форм выпуска способствует повышению приверженности к терапии, более точному дозированию и лучшему контролю над приступами эпилепсии у детей.



В исследовании Nidanaru R.P. и соавт. (2017) [28] 200 детей с эпилепсией (возраст 60 мес+17 мес), получали в течение 4 мес вначале твердые формы выпуска противоэпилептических препаратов, а затем жидкие лекарственные формы тех же препаратов. Через 4 и 8 месяцев у детей определяли концентрацию препаратов в крови, а также оценивали количество эпилептических приступов. Результаты исследования показали, что твердые формы у детей имели худшую приверженность к терапии (горький вкус, болезненность при глотании), и при их применении чаще встречались ошибки в дозировании. При применении твердых форм концентрация ПЭП в крови были ниже на 30-65%, а общее количество приступов всех типов было более, чем в 2 раза выше (85/мес vs 40/мес).

Авторы сделали вывод о том, что из-за лучшей переносимости, более высокой приверженности к терапии, и более точного дозирования — жидкие лекарственные формы противоэпилептических препаратов достоверно лучше контролируют эпилептические приступы у детей, чем таблетированные формы ( $p < 0,001$ ) [28].

На сегодняшний день стоимость вигабатрина 500 мг «гранулы для приготовления раствора для приема внутрь» дешевле вигабатрина 500 мг в таблетках.

Исследование по стабильности раствора показало, что приготовленный раствор вигабатрина хранится 2 суток без изменения концентрации, что позволяет хранить и использовать раствор без потерь.

#### Выводы:

Дисфагия, когнитивные и поведенческие нарушения – нередкая патология у пациентов с эпилепсией и туберозным склерозом, которая затрудняет применение твердых форм лекарственных препаратов. Скрининг на дисфагию у пациентов с эпилепсией может улучшить раннее выявление данного осложнения, а также снизить частоту возникновения аспирационной пневмонии. При выявлении дисфагии пациента следует направить на консультацию отоларинголога. Растворимые формы выпуска вигабатрина (гранулы для приготовления раствора для приема внутрь) имеют преимущество у большей части пациентов с туберозным склерозом. Растворимые формы выпуска должны назначаться вместо твердых форм у детей с момента рождения до 6 лет, а также у детей более старшего возраста и взрослых при наличии признаков дисфагии, при выраженных когнитивных и поведенческих нарушениях или плохой переносимости таблеток. Исследования, направленные на определение распространенности дисфагии у пациентов с эпилепсией и туберозным склерозом, аналогичные таковым при другой неврологической патологии, могут помочь актуализации проблемы.

#### Литература:

1. Specchio N., Nabbout R., Aronica E., Auvin S., Benvenuto A., de Palma L., Feucht M., Jansen F., Kotulska K., Sarnat H., Lagae L., Jozwiak S., Curatolo P. Updated clinical recommendations for the management of tuberous sclerosis complex associated epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2023;47:25-34. doi: 10.1016/j.ejpn.2023.08.005. Epub ahead of print. PMID: 37669572.
2. Kuchenbuch M., Lo Barco T., Chemaly N., Chiron C., Nabbout R. Fifteen years of real-world data on the use of vigabatrin in individuals with infantile epileptic spasms syndrome. *Epilepsia.* 2024;65(2):430-444. doi: 10.1111/epi.17808. Epub 2023 Dec 20. PMID: 37872396.
3. O'Callaghan F.J., Lux A.L., Darke K., Edwards S.W., Hancock E., Johnson A.L., Kennedy C.R., Newton R.W., Verity C.M., Osborne J.P. The effect of lead time to treatment and of age of onset on developmental outcome at 4 years in infantile spasms: evidence from the United Kingdom Infantile Spasms Study. *Epilepsia.* 2011;52(7):1359-64. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03127.x. Epub 2011 Jun 10. PMID: 21668442
4. Hizawa K., Iida M., Matsumoto T., Tominaga M., Hirota C., Yao T., Fujishima M. Gastrointestinal involvement in tuberous sclerosis. Two case reports. *J Clin Gastroenterol.* 1994;19(1):46-9. doi: 10.1097/00004836-199407000-00012. PMID: 7930433.
5. Mbibi S.U., Segelnick S.L., Weinberg M.A. Epithelial and Fibrous Hyperplasia: An Oral Manifestation of Tuberous Sclerosis Complex. A Case Study. *N Y State Dent J.* 2015;81(5):37-41. PMID: 26521326.
6. Akçay H., Adak B.M. Angiomyolipoma of the Hard Palate. *J Craniofac Surg.* 2021;32(1):e8-e9. doi: 10.1097/SCS.0000000000006792. PMID: 32694478.
7. Khan K., Greenwood D., Sharp H. Achalasia in a child with tuberous sclerosis complex. *Clin Pediatr (Phila).* 2002;41(1):68-9. doi: 10.1177/000992280204100118. PMID: 11866373.
8. Kingswood J.C., Belousova E., Benedik M.P., Budde K., Carter T., Cottin V., Curatolo P., Dahlin M., D'Amato L., d'Augres G.B., de Vries P.J., Ferreira J.C., Feucht M., Fladrowski C., Hertzberg C., Jozwiak S., Lawson J.A., Macaya A., Marques R., Nabbout R., O'Callaghan F., Qin J., Sander V., Sauter M., Shah S., Takahashi Y., Touraine R., Youroukos S., Zonnenberg B., Jansen A.C.; TOSCA Consortium and TOSCA Investigators. Tuberous Sclerosis registry to increase disease awareness (TOSCA) Post-Authorisation Safety Study of Everolimus in Patients With Tuberous Sclerosis Complex. *Front Neurol.* 2021;12:630378. doi: 10.3389/fneur.2021.630378. PMID: 33833726; PMCID: PMC8021912.
9. Sun Q., Ryu J., Kim Y. Giant cell angiofibroma of gingiva in tuberous sclerosis complex: a case report and literature review. *Diagn Pathol.* 2024;19(1):50. doi: 10.1186/s13000-024-01467-4. PMID: 38459589; PMCID: PMC10921606.
10. Taga H., Yonenaga K., Eno Y., Yasumitsu T., Hatano T., Matsuo A., Takato T. Significant cases of central cusps, enamel pits, and oral fibromas in tuberous sclerosis complex. *Odontology.* 2021;109(1):279-283. doi: 10.1007/s10266-020-00542-8. Epub 2020 Jul 27. PMID: 32720211.
11. McCarty E.B., Chao T.N. Dysphagia and Swallowing Disorders. *Med Clin North Am.* 2021;105(5):939-954. doi: 10.1016/j.mcna.2021.05.013. PMID: 34391544.



12. Giordano F., Zicca A., Barba C., Guerrini R., Genitori L. Vagus nerve stimulation: Surgical technique of implantation and revision and related morbidity. *Epilepsia*. 2017;58 Suppl 1:85-90. doi: 10.1111/epi.13678. PMID: 28386925.
13. Detoleto J., Icovinno J., Haddad H. Swallowing difficulties and early CNS injuries: correlation with the presence of axial skeletal deformities. *Brain Inj*. 1994;8(7):607-11. doi: 10.3109/02699059409151013. PMID: 7804297.
14. Carrel T., Sharipov I., Jalilov A., Sromicki J., Vogt P.R. A case series of rare pathologies of the aorta and the aortic arch in adolescents and younger adults: Transfer of experience for an individualized approach. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:920614. doi: 10.3389/fcvm.2022.920614. PMID: 36186980; PMCID: PMC9515373.
15. Hurtle E., Young J., Gyawali C.P. Dysphagia. *Prim Care*. 2023;50(3):325-338. doi: 10.1016/j.pop.2023.03.001. Epub 2023 May 22. PMID: 37516505
16. Wheless J.W., Richardson B., Rubinos C., Faught E., Vuong M. Dysphagia in Epilepsy Patients: The Silent Enemy. *Neurol Clin Pract*. 2025;15(1):e200362. doi: 10.1212/CPJ.000000000200362. Epub 2024 Oct 8. Erratum in: *Neurol Clin Pract*. 2025;15(1):e200423. doi: 10.1212/CPJ.000000000200423. PMID: 39399555; PMCID: PMC11464231.
17. Lapa S., Schwingshackl A., Frank U., Rosenow F., Mann C., Strzelczyk A. Transient postictal dysphagia in older adults with focal structural epilepsy. *Epilepsia*. 2024;65(5):1374-1382. doi: 10.1111/epi.17914. Epub 2024 Mar 8. PMID: 38456606
18. Belafsky P.C., Mouadeb D.A., Rees C.J., Pryor J.C., Postma G.N., Allen J., Leonard R.J. Validity and reliability of the Eating Assessment Tool (EAT-10). *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2008;117(12):919-24. doi: 10.1177/000348940811701210. PMID: 19140539.
19. Jahromi S.R., Togha M., Fesharaki S.H., et al. Gastrointestinal adverse effects of antiepileptic drugs in intractable epileptic patients. *Seizure*. 2011;20(4):343-346. doi: 10.1016/j.seizure.2010.12.011
20. Lawlor C.M., Choi S. Diagnosis and Management of Pediatric Dysphagia: A Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;146(2):183-191. doi: 10.1001/jamaoto.2019.3622. PMID: 31774493.
21. Thiyagalingam S., Kulinski A.E., Thorsteinsdottir B., Shindelar K.L., Takahashi P.Y. Dysphagia in Older Adults. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(2):488-497. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.08.001. PMID: 33549267.
22. Wilkinson J.M., Codipilly D.C., Wilfahrt R.P. Dysphagia: Evaluation and Collaborative Management. *Am Fam Physician*. 2021;103(2):97-106. PMID: 33448766.
23. Panebianco M., Marchese-Ragona R., Masiero S., Restivo D.A. Dysphagia in neurological diseases: a literature review. *Neurol Sci*. 2020;41(11):3067-3073. doi: 10.1007/s10072-020-04495-2. Epub 2020 Jun 7. PMID: 32506360; PMCID: PMC7567719.
24. Speyer R., Cordier R., Farneti D., Nascimento W., Pilz W., Verin E., Walshe M., Woisard V. White Paper by the European Society for Swallowing Disorders: Screening and Non-instrumental Assessment for Dysphagia in Adults. *Dysphagia*. 2022;37(2):333-349. doi: 10.1007/s00455-021-10283-7. Epub 2021 Mar 31. PMID: 33787994; PMCID: PMC8009935.
25. de Vries P.J., Heunis T.M., Vanclooster S., Chambers N., Bissell S., Byars A.W., Flinn J., Gipson T.T., van Eeghen A.M., Waltereit R., Capal J.K., Cukier S., Davis P.E., Smith C., Kingswood J.C., Schoeters, Srivastava S., Takei M., Gardner-Lubbe S., Kumm A.J., Krueger D.A., Sahin M., De Waele L., Jansen A.C. International consensus recommendations for the identification and treatment of tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders (TAND). *J Neurodev Disord*. 2023;15(1):32. doi: 10.1186/s11689-023-09500-1. PMID: 37710171; PMCID: PMC10503032.
26. Zeltner M.T., Maldives A.A. Third Report of Committee B. 2007. [Last cited on 2016 Nov 16]. Available from: [http://www.apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA60/A60\\_60-en.pdf](http://www.apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA60/A60_60-en.pdf)
27. Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 13.09.2021 N 23 О Руководстве по определению возможности использования лекарственной формы лекарственного препарата в педиатрической практике или в отношении отдельной группы педиатрической популяции в целях указания соответствующих сведений в общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению. [https://sudact.ru/law/rekomendatsiia-kolleгии-евразийской-экономической-комиссии-от-13092021\\_1/prilozhenie/iv/](https://sudact.ru/law/rekomendatsiia-kolleгии-евразийской-экономической-комиссии-от-13092021_1/prilozhenie/iv/)
28. Nidanapu R.P., Tamijarassy B., Mahadevan S., Gitanjali B. Comparative Effect of Divided Doses of Adult Solid and Liquid Oral Formulations of Antiepileptic Drugs in the Management of Pediatric Epilepsy. *J Pharmacol Pharmacother*. 2017;8(2):54-61. doi: 10.4103/jpp.JPP\_7\_17. PMID: 28706399; PMCID: PMC5497400.
29. Nidanapu R.P., Rajan S., Mahadevan S., Gitanjali B. Tablet Splitting of Antiepileptic Drugs in Pediatric Epilepsy: Potential Effect on Plasma Drug Concentrations. *Paediatr Drugs*. 2016;18(6):451-463. doi: 10.1007/s40272-016-0193-1. PMID: 27704404.
30. Zhang F., Xie L., He X., Song X., Zheng H., Wang L., Jiang L. Tuber Brain Proportion Determines Epilepsy Onset in Children With Tuberous Sclerosis Complex. *Pediatr Neurol*. 2022;129:39-45. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.12.012. Epub 2021 Dec 29. PMID: 35217276.
31. Kurca E., Grofik M., Kucera P., Varsik P. Familial occurrence of adrenocortical insufficiency in two brothers with Allgrove syndrome. A case report of 4A (Allgrove) syndrome with epilepsy and a new AAAS gene mutation. *Neuro Endocrinol Lett*. 2005;26(5):499-502. PMID: 16264411.
32. Yıldırım R., Unal E., Tekmenuray-Unal A., Taş F.F., Özalkak Ş., Çayır A., Özbek M.N. The clinical and laboratory features of patients with triple A syndrome: a single-center experience in Turkey. *Endocrine*. 2023;79(2):376-383. doi: 10.1007/s12020-022-03206-5. Epub 2022 Oct 4. PMID: 36194344.
33. Da Pozzo P., Cardaioli E., Rubegni A., Gallus G.N., Malandrini A., Rufa A., Battisti C., Carluccio M.A., Rocchi R., Giannini F., Bianchi A., Mancuso M., Siciliano G., Dotti M.T., Federico A. Novel POLG mutations and variable clinical phenotypes in 13 Italian patients. *Neurol Sci*. 2017;38(4):563-570. doi: 10.1007/s10072-016-2734-3. Epub 2017 Jan 27. PMID: 28130605.
34. Chen C.P., Lin S.P., Lee C.C., Town D.D., Wang W. Partial trisomy 1p (1p36.22-->pter) and partial monosomy 9p (9p22.2-->pter) associated with achalasia, flexion deformity of the fingers and epilepsy in a girl. *Genet Couns*. 2006;17(3):301-6. PMID: 17100198.

### ORCID авторов:

М.Ю. Дорофеева: <https://orcid.org/0000-0001-7879-315X>

Е.Д. Белоусова: <https://orcid.org/0000-0003-3594-6974>

А.В. Маркин: <https://orcid.org/0000-0001-9510-4918>

