

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской
области «Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

На правах рукописи

Амирханян Мхитар Грантович

Половозрастные особенности патоморфоза фокальных эпилепсий у взрослых

14.01.11 – Нервные болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель: доктор медицинских наук
Котов Алексей Сергеевич

Москва – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	9
1.1. Определение и классификация эпилепсии.....	9
1.2. Современная концепция эпилептогенеза	12
1.3. Патоморфоз фокальных форм эпилепсии	17
1.3.1. Факторы патоморфоза.....	18
1.3.2. Основные клинические паттерны патоморфоза фокальных эпилепсий.....	25
1.3.3. Половые и возрастные особенности патоморфоза фокальных эпилепсий.....	38
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	45
2.1. Общая характеристика пациентов.....	45
2.2. Методы исследования	47
2.3. Статистическая обработка данных.....	49
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ	51
3.1. Клиническая характеристика пациентов	51
3.2. Основные клинические паттерны патоморфоза фокальных эпилепсий у взрослых ...	63
3.2.1. Возникновение новых типов приступов	63
3.2.2. Частота и тяжесть приступов	70
3.2.3. Смена приуроченности приступов ко времени суток.....	73
3.2.4. Серийное и статусное течение приступов	75
3.2.5. Ремиссия и рецидив после ремиссии.....	82
3.2.6. Агравация эпилепсии и возникновение побочных эффектов	85
3.2.7. Эффективность терапии и формирование фармакорезистентности	87
3.2.8. Возникновение когнитивных нарушений	93
3.2.9. Возникновение тревожно-депрессивных нарушений.....	97
3.2.10. Динамика качества жизни	103
3.2.11. Оценка результатов тестирования и эффективности терапии в динамике....	105
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	111
ВЫВОДЫ.....	123
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	125

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	127
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	130
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	147
Приложение А. Сбор данных о течении заболевания.....	147
Приложение Б. Шкала QOLIE-31 (Quality of life in epilepsy) – Качество жизни при эпилепсии.....	155
Приложение В. Шкала NHS3 (National Hospital Seizure Severity Scale) – Национальная госпитальная шкала тяжести приступов	161
Приложение Г. Шкала HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) – Госпитальная шкала Тревоги и Депрессии.....	162
Приложение Д. Шкала MMSE (Mini-mental State Examination) – Шкала оценки когнитивных функций.....	164
Приложение Е. Шкала FAB (Frontal Assessment Battery) – Батарея лобной дисфункции	166

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Эпилепсия – одно из наиболее распространенных заболеваний головного мозга. В структуре неврологической патологии оно занимает третье место после дегенеративных и цереброваскулярных нарушений (Карлов В. А., 2019). При этом распространенность эпилепсии в различных регионах планеты варьирует, составляя до 5–7 случаев в экономически развитых и до 10–15 и более случаев на 1000 человек в развивающихся странах (World Health Organization, 2005, 2014).

По современным представлениям, эпилепсия – это расстройство функционирования головного мозга, характеризующееся стойкой предрасположенностью к эпилептическим приступам, а также нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями этого состояния (Fisher R. S. et al., 2014). Согласно данному определению, качество жизни пациентов с эпилепсией может зависеть не только от степени контроля эпилептических приступов, но и от своевременной коррекции сопутствующих нарушений и обеспечения высокого уровня социальной адаптации.

Патоморфоз эпилепсии – это процесс эволюции клинической (нейрофизиологической, эпидемиологической) картины заболевания под влиянием внешних и внутренних факторов. При этом происходящие изменения могут иметь положительный и отрицательный характер. К отрицательному клиническому патоморфозу, который часто сопровождается выраженным снижением качества жизни, относятся: возникновение новых типов, учащение, утяжеление течения приступов, смена приуроченности приступов ко времени суток (в особенности при присоединении дневных приступов бодрствования к ночным приступам сна), формирование с течением времени склонности к серийному течению, эпизоды статусного течения приступов, рецидив на фоне ремиссии, после чего возрастает вероятность резистентного течения заболевания (наиболее неблагоприятный вариант патоморфоза эпилепсии). Также клиническая картина может дополниться развитием когнитивных и тревожно-депрессивных нарушений, влияющих на социализацию пациентов (Котов А. С., 2014). К положительным вариантам эволюции заболевания относятся: развитие устойчивой длительной ремиссии (12 месяцев и более) или прекращение приступов на меньший, но существенный для пациента период, уменьшение частоты, тяжести и количества типов приступов (в особенности при элиминации БТКП с ФД и ФП с НС), элиминация дневных приступов, улучшение в когнитивной сфере, а также снижение уровня тревоги и депрессии. В связи с вышеизложенным, актуальным становится вопрос о возможности влиять на эти процессы и формировать благоприятную направленность патоморфоза эпилепсии. Одной из точек приложения для решения поставленной задачи могут быть факторы патоморфоза, способные изменить течение заболевания в ту или иную сторону. К ним относятся: качество диа-

гностики, антиэпилептическая терапия, провокаторы приступов, комплаентность, наличие эпилептогенного структурного дефекта ГМ, сопутствующие нарушения и комедикация, информированность пациентов об эпилепсии, социально-экономические условия и др. В зависимости от пола и возраста, а также от формы эпилепсии, роль и степень влияния данных факторов может различаться. Положительный патоморфоз может быть обеспечен, с одной стороны, стимулированием стабилизирующих, с другой стороны, нивелированием дестабилизирующих факторов, оказывающих влияние на течение заболевания. (Марьенко Л. Б., 2014).

Основным фактором индуцированного патоморфоза эпилепсии, является антиэпилептическая фармакотерапия. В большинстве случаев она является единственным инструментом, позволяющим сформировать и поддержать положительные тенденции в эволюции клинической/клинико-нейрофизиологической картины заболевания. Но иногда АЭП могут стать причиной развития парадоксальных эффектов терапии, например «аггравации», характеризующейся утяжелением течения эпилепсии, а также нежелательных явлений, связанных с их непереносимостью. Возникающая при этом необходимость замены препаратов еще больше повышает риск дестабилизации состояния пациента. В связи с этим важная роль отводится достоверной диагностике эпилептического синдрома и прогнозированию возможных побочных эффектов перед назначением АЭП (Рудакова И. Г., 2017).

Изучение особенностей патоморфоза эпилепсии и факторов, определяющих его развитие, является актуальной задачей, поскольку полученные знания позволят повысить прогнозируемость течения заболевания и выработать эффективные алгоритмы противодействия нежелательным вариантам ее эволюции. Данные меры будут способствовать повышению качества жизни и социальной адаптации пациентов с фокальной эпилепсией.

Цель исследования

Повышение эффективности диагностики и лечения фокальных эпилепсий у взрослых на основе анализа половозрастных особенностей патоморфоза заболевания.

Задачи исследования

1. Сформулировать основные паттерны патоморфоза фокальных эпилепсий у взрослых.
2. Выявить основные половые отличия патоморфоза фокальных эпилепсий у взрослых.
3. Изучить влияние возраста пациентов на патоморфоз фокальных эпилепсий у взрослых.
4. Выявить основные поло- и возрастнезависимые варианты патоморфоза фокальных эпилепсий у взрослых.
5. Выявить основные факторы, негативно влияющие на качество жизни взрослых пациентов с фокальными эпилепсиями.
6. Определить эффективность применения алгоритма диагностики и лечения фокальных эпилепсий у взрослых с учетом возрастных и половых особенностей патоморфоза заболевания.

Научная новизна работы

Впервые на основе комплексного анализа внешних и внутренних факторов, влияющих на течение заболевания, были определены основные половозрастные особенности патоморфоза фокальных эпилепсий у взрослых.

Впервые на основе комплексной оценки риска развития нежелательных эффектов антиэпилептической фармакотерапии были уточнены методы профилактики неблагоприятного влияния АЭП.

Впервые с учетом половозрастных особенностей патоморфоза заболевания был дополнен алгоритм диагностики и лечения, а также уточнены практические рекомендации по ведению взрослых пациентов с фокальными эпилепсиями.

Впервые на основе длительного катамнестического наблюдения за изменениями клинической картины в динамике была проанализирована эффективность применения алгоритма диагностики и лечения фокальных эпилепсий у взрослых, учитывающего комплексное влияние факторов патоморфоза.

Теоретическая и практическая значимость

1. Ведение пациентов с учетом половозрастных особенностей и комплексного влияния факторов патоморфоза повысило эффективность проводимых диагностических, профилактических и лечебных мероприятий, а также достоверность прогноза вариантов эволюции клинической картины фокальных эпилепсий у взрослых.

2. Достоверная оценка рисков, связанных с антиэпилептической фармакотерапией, позволила подбирать оптимальные схемы лечения с учетом половозрастных особенностей пациентов и наименьшим потенциалом развития нежелательных побочных явлений.

3. Применение в работе алгоритма диагностики и лечения фокальных эпилепсий у взрослых, а также практических рекомендаций, разработанных с учетом половозрастных особенностей патоморфоза, способствовало достижению ремиссии и повышению качества жизни пациентов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Течение фокальной эпилепсии у мужчин характеризуется наличием более тяжелых (оценка по шкале NHS3) приступов, частым дебютом с серийного течения, а также дебютом с билатеральных тонико-клонических приступов.

2. Более высокая комплаентность и более высокая частота депрессивных нарушений при фокальных эпилепсиях у взрослых ассоциируются с женским полом.

3. Чем моложе возраст дебюта фокальной эпилепсии, тем выше частота билатеральных тонико-клонических приступов при их наличии в клинической картине. Чем моложе возраст

пациентов, тем выше риск течения фокальной эпилепсии у взрослых с большим количеством типов приступов.

4. С увеличением возраста пациентов с фокальной эпилепсией снижается вероятность развития склонности к серийному течению приступов и повышается комплаентность.

5. Риск развития побочных эффектов антиэпилептической терапии повышается с увеличением возраста пациентов, а также при наличии сопутствующих заболеваний и комедикации.

Личный вклад автора. В процессе работы автором лично проведены клиничко-неврологическое (сбор анамнеза, оценка неврологического статуса) обследование 160 взрослых пациентов с фокальной эпилепсией, включенных в исследование, а также оценка качества жизни больных, тяжести приступов, степени тревожно-депрессивных и когнитивных нарушений с помощью стандартизированных опросников. Дополнительно к этому, у всех больных были проанализированы результаты лабораторных (ОАК, БАК) инструментальных (ЭЭГ, КТ/МРТ) методов исследования. При необходимости определялся уровень плазменной концентрации АЭП. Основываясь на результатах клиничко-неврологического, лабораторного и инструментального исследования, а также нейропсихологического тестирования была назначена впервые или подвергнута коррекции текущая антиэпилептическая терапия. Динамика течения заболевания в течение всего периода исследования (36 месяцев) была отслежена у 122 пациентов.

Внедрение в практику. Результаты исследования внедрены в практическую работу врачей неврологического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Решение поставленных задач. Решение поставленных задач осуществлялось на базе неврологического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского и неврологического отделения КДЦ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. В соответствии с формулой специальности 14.01.11 – «Нервные болезни» – область медицинской науки, занимающаяся изучением этиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики заболеваний нервной системы, в диссертационном исследовании показана высокая эффективность применения алгоритма диагностики и лечения фокальных эпилепсий, основанного на анализе половозрастных особенностей патоморфоза заболевания, выявлены основные варианты эволюции клинической картины и факторы влияющие на качество жизни взрослых пациентов. Область диссертационного исследования соответствует области исследования п. 13 – «Неврология эпилепсии и пароксизмальных нарушений сознания» паспорта специальности 14.01.11 – «Нервные болезни».

Апробация работы. Материалы диссертации доложены на научно-практической конференции Московского областного общества неврологов «Эпилепсия и пароксизмальные состояния» 18.04.2017, доклад на тему: «Варианты патоморфоза фокальных эпилепсий», и 17.04.2018 доклад на тему: «Антиэпилептическая фармакотерапия – ведущий фактор индуцированного па-

томорфоза эпилепсии». Материалы работы апробированы 16.06.2020 на расширенном заседании кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 7 – в периодических изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 167 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных данных, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, приложений и библиографического указателя, включающего 189 работ, из них 57 отечественных и 132 зарубежных. Работа иллюстрирована 82 таблицами и 14 рисунками.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Определение и классификация эпилепсии

Эпилепсией, по современным научным представлениям, принято считать расстройство функционирования головного мозга, характеризующееся стойкой предрасположенностью к эпилептическим приступам, а также нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями этого состояния [10,95]. Эпилептическими приступами являются преходящие клинические проявления патологической избыточной или синхронной нейронной активности головного мозга, которые выражаются нарушением двигательных, чувствительных, вегетативных, мыслительных или психических функций [42].

Эпилептические синдромы – это отдельные формы эпилепсии, которые характеризуются лимитированным возрастом дебюта, наличием особого вида приступа или комбинации приступов, закономерностями их возникновения, специфическими факторами провокации, специфическими изменениями на ЭЭГ, определенным типом наследования и закономерностями течения и прогноза.

В 2014 году МПЭЛ была опубликована официальная рабочая дефиниция эпилепсии для клинической диагностики, согласно которой эпилепсией является заболевание ГМ, которое отвечает следующим критериям: а) не менее 2 неспровоцированных (или рефлексорных) эпилептических приступов с интервалом более 24 часов; б) один неспровоцированный (или рефлексорный) приступ с вероятностью повторения, близкой к общему риску рецидива (> 60%) после 2 спонтанных приступов, в последующие 10 лет; в) диагноз эпилептического синдрома.

Классификация эпилепсии. Эпилептология в своем арсенале располагает двумя взаимодополняющими классификациями. Первая – это классификация эпилептических приступов, вторая – классификация эпилепсий. Знание обеих классификаций необходимо для формулирования точного и полноценного диагноза, отражающего этиопатогенетические и электроклинические особенности течения заболевания. Первая общепризнанная классификация эпилептических приступов была предложена МПЭЛ в 1981 году, а эпилепсий в 1989 году. В 2001 и в 2010 годах МПЭЛ вносила изменения в существующие классификации, а в 2017 году была принята новейшая редакция классификации эпилепсий и эпилептических приступов [2,67,72].

При разработке классификации эпилептических приступов и эпилепсий 2017 года, МПЭЛ руководствовалась принципом создания простого в практическом использовании, применимого к любому возрасту, включая новорожденных, понятного специалистам разного профиля, пациентам и их родственникам инструмента [5]. Рабочая классификация эпилептических приступов разработана в базовом и расширенном варианте. Согласно ей, приступы в зависимости от начальных проявлений подразделяются на фокальные, генерализованные и приступы с неуточненным дебютом. Фокальные подразделяются на приступы без нарушения сознания, соответ-

ствующие простым парциальным и приступы с нарушением сознания, соответствующие сложным парциальным приступам в предыдущей терминологии [94].

Фокальные приступы без или с нарушением сознания делятся на приступы с моторным дебютом и немоторным дебютом. Эпилептические спазмы, тонические, клонические, атонические и миоклонические приступы, которые ранее относились исключительно к генерализованным, по новой классификации могут быть и фокальными. Приступы, соответствующие прежде термину «вторично-генерализованные», стали называться билатеральными тонико-клоническими приступами с фокальным началом. Генерализованные приступы по клиническим проявлениям разделены на моторные и немоторные. В этот раздел добавили новые типы приступов: абсансы с миоклонией век, миоклонико-атонические и миоклонико-тонико-клонические приступы. В группу немоторных генерализованных приступов (абсансов), внесены миоклонии век, которые являются моторными приступами и могут отмечаться без абсансов. Основанием для такого решения МПЭЛ была тесная связь между этими приступами [2].

Характер дебюта (фокальный или генерализованный), в некоторых случаях при тонико-клонических приступах, эпилептических спазмах и приступах с заторможенностью поведенческих реакций (ЗПР – приступы с прекращением двигательной активности), может не определяться. Такие приступы относят к приступам с неуточненным дебютом. Приступы также могут быть отнесены к неклассифицируемым, если не имеется достаточной информации для того, чтобы их отнести к одной из вышеизложенных категорий (Таблица 1).

Таблица 1 – Классификация эпилептических приступов (МПЭЛ 2017)

<i>I. Фокальный дебют</i>		<i>II. Генерализованный дебют</i>	<i>III. Неуточненный дебют</i>	<i>IV. Неклассифицированные</i>
В сознании	Сознание нарушено			
1. Моторный дебют – Автоматизмы – Атонические – Клонические – Эпилептические спазмы – Гиперкинетические – Тонические 2. Немоторный дебют – Вегетативные – Заторможенность поведенческих реакций – Когнитивные – Эмоциональные – Сенсорные 3. Билатеральные тонико-клонические с фокальным дебютом		1. Моторные – Тонико-клонические – Клонические – Миоклонические – Миоклонико-тонико-клонические – Миоклонико-атонические – Атонические – Эпилептические спазмы 2. Немоторные (абсансы) – Типичные – Атипичные – Миоклонические – Миоклония век	1. Моторные – Тонико-клонические – Эпилептические спазмы 2. Немоторные – Заторможенность поведенческих реакций	

Создание новой классификации эпилептических приступов 2017 года сопровождалось расширением терминологии, отражающей характер приступов. Среди новых терминов можно отметить следующие: заторможенность поведенческих реакций – приступы, которым в прошлом соответствовали сложные парциальные приступы или абсансы, сознание – осознание себя и способность ориентироваться в окружающем пространстве, билатеральные тонико-клонические с фокальным началом – предыдущий термин вторично-генерализованный судорожный приступ, когнитивный – относящийся к высшим корковым функциям, эмоциональный – приступ с эмоциями или проявлением эмоций, в его начале, припадок «фехтовальщика» – судороги дополнительной моторной зоны, приступы с установкой конечностей в виде цифры «4», характеризующиеся перпендикулярным относительно туловища, разогнутым положением контралатеральной руки и согнутой в локте ипсилатеральной руки, с образованием цифры «4», миоклонико-атонический – предыдущий термин миоклонико-астатический и др. [93].

Классификация эпилепсии 2017 года имеет 3 уровня, и при возможности необходимо устанавливать диагноз на всех уровнях. Дополнительно в диагнозе отражается этиология и коморбидные нарушения. На первом уровне, в соответствии с классификацией ЭП 2017 года, определяется тип приступов. На втором уровне определяется тип эпилепсии. По новой классификации, кроме фокальной и генерализованной эпилепсии, введены новые типы: комбинированная генерализованная и фокальная, и неуточненная формы [158]. При фокальной эпилепсии наблюдаются моторные и немоторные фокальные приступы без и с нарушением сознания, а также билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным началом. На иктальной ЭЭГ, как правило, выявляется локальная или диффузная активность с локальным началом. При генерализованных эпилепсиях отмечаются моторные и немоторные генерализованные приступы, при которых с самого начала приступа регистрируется диффузная эпилептиформная активность на ЭЭГ. При комбинированной генерализованной и фокальной эпилепсии у пациентов отмечаются приступы и с фокальным началом, и генерализованные. Например, как при синдромах Драве и Леннокса Гасто. В случае, когда наличие эпилепсии у пациента не вызывает сомнения, но информации для того, чтобы определить тип эпилепсии недостаточно, используют термин «неуточненная эпилепсия». На третьем уровне, при возможности, определяется форма эпилептического синдрома [82]. Примерами могут быть детская абсансная эпилепсия, юношеская миоклоническая эпилепсия, синдром Уэста и др. По этиологическому фактору эпилепсия может быть структурной, метаболической, иммунной, инфекционной. Эти термины пришли на смену термину «симптоматическая». Кроме них, используется термин генетическая, соответствующая идиопатической форме и эпилепсия неизвестной этиологии, соответствующая криптогенной парциальной форме в предыдущих классификациях [189]. В дополнении к этому диагноз может отражать коморбидные состояния, которые могут различаться по типу и тяжести, от незаметных трудностей при обучении до

выраженных когнитивных, психических расстройств и социальной дезадаптации. Ранее используемый в отношении эпилепсии термин «доброкачественный», в новой классификации был заменен на «самокупирующийся» и «фармакореактивный». Первый используется в случаях, когда к определенному возрасту происходит самопроизвольное разрешение синдрома, как например, при доброкачественной детской эпилепсии с центрально-темпоральными спайками или доброкачественной детской затылочной эпилепсии. Второй предполагает, что эпилепсия может контролироваться на фоне применения АЭП [158] (Таблица 2).

Таблица 2 – Классификация эпилепсий (МПЭЛ 2017)

I уровень	Тип приступов			
	Фокальные	Генерализованные	Неуточненные	
II уровень	Тип эпилепсии			
	Фокальная	Генерализованная	Комбинированная	Неуточненная
III уровень	Эпилептический синдром			
Этиология	Структурная	Генетическая	Инфекционная	Метаболическая
	Иммунная			
	Неизвестная			
	Коморбидные состояния			

1.2. Современная концепция эпилептогенеза

В основе эпилептогенеза лежат сложные процессы, протекающие в головном мозге на биохимическом, нейрофизиологическом и структурном уровне. Изменения в нейронах (на уровне тела клетки, мембран, включающих в себя ионные каналы, рецепторов, синапсов возбуждающего и ингибиторного типа), приводящие к их повышенной возбудимости, относят к основным механизмам эпилептогенеза. Эпилептические нейроны – группа измененных клеток с особыми патофизиологическими свойствами, основной чертой которых является повышенная способность к деполяризации. Данные свойства наделяют их возможностью быть носителями триггерного механизма, способствующего развитию эпилептических приступов [19].

Современная теория эпилептогенеза, объясняющая причины и механизмы возникновения склонности к деполяризации у эпилептических нейронов, опирается на три основные концепции: концепцию эпилептического нейрона (механизмы более характерные для ГЭНЭ), концепцию эпилептического окружения (механизмы более характерные для ФСЭ), концепцию нейронной сети (механизмы характерные для любых форм эпилепсии).

Концепция эпилептического нейрона отражает патологические изменения, возникшие в нейроне – нарушения метаболизма и/или дефекты мембраны, снижающие порог возбудимости клетки. Состояние нейрона (покой, возбуждение, торможение) зависит от электролитного баланса Na, K, а также Ca и Cl внутри и вне клетки. Перемещение ионов происходит с помощью

вольтажзависимых ионных каналов, которые включены в структуру мембраны клетки. Нарушение работы каналов может быть генетически детерминировано или возникать в результате эпилептогенного повреждения. Процессы, способствующие уменьшению концентрации K внутри клетки или Na вне клетки, приводят к деполяризации и относятся к основным механизмам эпилептогенеза. К примеру, активация Na -каналов ускоряет ток Na в клетку из межклеточного пространства, результат – деполяризация, проэпилептогенный эффект. Тот же эффект наблюдается при активации Ca -каналов. Гиперполяризация мембраны, которая возникает при активации K - и Cl -каналов и токе данных ионов в клетку, или перемещение Na и Ca из клетки в межклеточное пространство, наоборот, лежит в основе противэпилептического эффекта. Нарушения функции каналов являются предметом изучения, поскольку механизмы, функционирующие на данном уровне, могут быть мишенями для действия АЭП [1].

Концепция эпилептического окружения связана с процессами, развивающимися вне клетки – синаптическими и внесинаптическими механизмами эпилептогенеза. К синаптическим механизмам относят глутаматергическое синаптическое возбуждение и ГАМК-ергическое синаптическое ингибирование. Глутамат и ГАМК относятся к трансмиттерам, осуществляющим транссинаптическую передачу импульсов возбуждающего и тормозного характера соответственно. К рецепторам глутамата на уровне синапсов относят AMPA, NMDA и каинатные рецепторы. Их активация вызывает деполяризацию, опосредованную открытием Na и Ca -каналов, и способствует синаптической трансмиссии, реализующей возбуждение в нервной системе [66,118]. Развитие эпилептического статуса, как правило, характеризуется активацией NMDA-рецепторов глутаматергической трансмиссии. Очаги ФКД также характеризуются усилением экспрессии AMPA и NMDA-рецепторов. К этому следует добавить, что в очагах ФКД нарушена и функция ГАМК-ергической системы, осуществляющей ингибирование. Важную роль в эпилептогенезе играют каинатные рецепторы, которые имеются только в структурах, связанных с эпилепсией, например, в гиппокампе. ГАМК-ергическое ингибирование связано с активацией рецепторов ГАМК-А (открытие Cl -каналов) и ГАМК-Б (открытие K и закрытие Ca -каналов), способствующей гиперполяризации мембраны нейронов. Следует отметить, что исключение из этого правила может наблюдаться в незрелом мозге, где возбуждающий эффект ГАМК-А рецепторов, является одной из причин повышенной эпилептогенности в детском возрасте [159,187]. К дополнительным синаптическим механизмам эпилептогенеза относится снижение количества бензодиазепиновых рецепторов в очагах дисплазии коры головного мозга, которые являются мишенями для ряда АЭП. Внесинаптическими механизмами являются эфapticкий механизм, при котором нейрон, изменяя микросреду влияет на функциональное состояние соседних нейронов; эффект поля – повышение возбудимости соседних клеток посредством электрического поля нейрона; механизм дефекта соединения – нарушение передачи информации

через несинаптические контакты между клетками, так называемые полуканалы или соединения нейронов посредством отверстий. Дефекты полуканалов могут способствовать распространению возбуждающих влияний в нервной системе. Вышеизложенные механизмы актуальны в структурах с высокой плотностью нейронов, например, в гиппокампе. Важная роль в эпилептогенезе отводится состоянию экстрацеллюлярного пространства, которое включает глию, капилляры и межклеточную жидкость. Глия, обладая буферными свойствами, может утилизировать ионы Na и K из внеклеточного пространства и тем самым влиять на потенциал деполяризации. Например, если скорость выхода из клетки K, будет выше скорости поглощения ионов глией, то это приведет к увеличению концентрации внеклеточного K, усилению деполяризации и соответственно возбудимости нейронов. Такая картина возникает при глиозе, когда измененная глиальная ткань не может реализовать свои буферные возможности [122,179].

Согласно концепции нейронной сети, массивная анатомическая и/или функциональная перестройка клеток, а также дефицит ингибиторных механизмов вызывают облегчение возбудимости в нейронной популяции. Нейронная сеть – это билатерально представленный комплекс кортикальных и субкортикальных структур головного мозга, которые имеют анатомические и функциональные связи, при этом изменение активности в одной части нейронной сети может влиять на активность в другой. Важная ингибиторная роль в нейронной сети отводится биогенным аминам, в частности катехоламинам – дофамину и норадреналину [58].

В результате эпилептогенного повреждения головного мозга возникает эпилептический очаг, который состоит из совокупности эпилептических нейронов. В центральной зоне очага располагаются полностью разрушенные или инактивированные клетки, в промежуточной зоне – частично сохранившиеся, а по периферии очага эпилептические нейроны чередуются с нормальными. Среди нейронов можно выделить клетки, которые перманентно находятся в состоянии возбуждения (пейсмейкеры) и дремлющие, которые в состоянии покоя обладают нормальными характеристиками, но в результате преобладания в них процессов возбуждения подвержены быстрому вовлечению в патологические процессы.

Способность эпилептического очага навязывать режим своей работы другим отделам мозга характеризуется образованием вторичных очагов, а также изменением информационной функции нейронов всех отделов мозга. Чаще можно отмечать возникновение новых центров активности в зеркальных областях противоположного полушария. Механизм возникновения вторичных очагов аналогичен механизмам киндлинг-эпилепсии, когда в результате постоянного раздражения симметричных участков головного мозга эпилептическими разрядами из первичного очага, в них запускаются механизмы эпилептогенеза. Оценивая уровень обменных процессов в эпилептическом очаге, следует отметить, что в межприступном периоде он харак-

теризуется гипометаболизмом, в предприступном – дезоксигенацией и постепенным повышением перфузии, а в момент приступа выраженной гиперперфузией [87].

Эпилептическая система – это динамическая, высоко индивидуальная, как правило, постепенно усложняющаяся патологическая структурно-функциональная система, которая включает в себя структуры, активирующие эпилептический фокус, пути распространения эпилептических разрядов и образования, способствующие генерализации эпилептического возбуждения. Выделяют три типа эпилептических систем: парциальный, регионарный и генерализованный. При парциальном типе очаг находится в проекционной сенсомоторной коре, а распространение патологической активности происходит при участии кортикальных, или, как в случае вторичной генерализации, кортикоталамокортикальных механизмов. Регионарный тип эпилептической системы характеризуется циркуляцией импульсов в образованиях головного мозга, обладающих связями между собой и эпилептическим очагом. Такой тип формируется, например, при лимбической эпилепсии, при которой для распространения разрядов вовлекаются структуры гиппокампова круга, передняя комиссура, свод, поясная извилина. Отличительной особенностью таких систем, являются высокая эпилептическая активность и тенденция к вторичной билатеральной синхронизации. Генерализованный тип характерен для ГЭНЭ с первично-генерализованными механизмами развития приступов, реализация которых осуществляется при активации таламокортикальных структур. Кора головного мозга всегда является источником эпилептиформной активности, а характер ее распространения определяется эпилептической системой. Разряд может распространяться горизонтально, на соседние нейроны; вертикально, из первичного коркового очага в генерализующие субкортикальные и стволовые образования, в частности таламус, с переходом на противоположные области коры, через таламокортикальные и другие стволовые структуры; поперечно, из одного полушария в другое посредством комиссуральных путей [19].

Следует отметить, что наличие эпилептического очага не всегда сопровождается клиническими проявлениями. Приступы могут отсутствовать даже при регистрируемом на ЭЭГ очаге эпилептиформной активности. Первый приступ возникает только после формирования всех компонентов эпилептической системы. При этом очаг активирует не только проэпилептогенные механизмы, но и механизмы антиэпилептической защиты – антиэпилептическую систему, которая обеспечивает совокупность процессов, препятствующих распространению и генерализации разрядов. Ингибиторный эффект реализуется посредством тормозных ГАМК-ергических влияний различных субкортикальных и стволовых образований (хвостатое ядро, латеральное ядро гипоталамуса и др.), а также префронтальной и, в частности, орбитофронтальной коры, при участии механизмов обратной связи. При этом вокруг очага возникает перифокальный тормозной вал, осуществляющий коллатеральное торможение. Роль префронтальной коры в

подавлении эпилептической активности определяется способностью генерировать медленную активность, которая относится к механизмам ингибирования. Появление медленной активности, свидетельствует о включении антиэпилептической защиты, и проявляется на ЭЭГ возникновением волны после спайка. Снижением функциональной активности префронтальной коры, являющейся элементом антиэпилептической системы, можно объяснить высокую частоту серийного и статусного течения приступов при лобной эпилепсии [18].

Недостаточность антиэпилептических механизмов сопровождается прорывом эпилептической активности за пределы очага, развитием клинических проявлений, свидетельствующих о завершении формирования эпилептической системы. Динамические процессы ее трансформации продолжают и после развития первого приступа, определяя во многом дальнейший характер патоморфоза заболевания [14].

В дополнение следует отметить преобладающую роль левого полушария над правым в патогенезе эпилепсии. Утяжеление течения заболевания характеризуется увеличением синхронности биоэлектрических потенциалов в левом полушарии. Ряд авторов считает, что вне зависимости от латерализации очага, генерализация эпилептической активности начинается с генерализующих структур левого полушария. При левополушарных очагах выше риск развития статусного течения приступов. Немаловажная роль межполушарных отношений в эпилептогенезе может быть показана на примере ряда пациентов с резистентными генерализованными приступами, которым была проведена комиссуротомия. Данный тип оперативного вмешательства не воздействует на очаг, но влияет на генерализующие структуры эпилептической системы, препятствуя развитию тяжелых приступов [20].

При прогрессировании заболевания по мере усложнения эпилептической системы и возникновения вторичных очагов усиливается дезорганизующее влияние текущих процессов на интегративную деятельность мозга. Изменяется функциональное состояние мозга, происходит его «эпилептическая» перестройка. Она характеризуется изменением уровня постоянного потенциала мозга, чрезмерной лабильностью мембран, изменением синаптических связей и информационной функции клеток. Изменения нейронов, возникшие в результате функциональных и структурных нарушений, характеризуются перекодировкой по «эпилептическому» типу их информационной составляющей. Клиническими проявлениями, свидетельствующими о вовлечении всего мозга в патогенетические механизмы, являются изменения психики у пациентов с эпилепсией [186].

Таким образом, основными этапами эпилептогенеза являются: возникновение эпилептогенного очага и фокуса эпилептической активности под влиянием генетических и средовых факторов, постепенное формирование и усложнение эпилептической системы, чему противопо-

ставляется антиэпилептическая система и в случае прогрессирования заболевания вовлечение всех церебральных структур с перестройкой мозга по эпилептическому типу.

Изучение механизмов эпилептогенеза актуально с точки зрения приложения этих знаний для создания противоэпилептических препаратов. К основным точкам приложения АЭП можно отнести блокаду вольтаж-зависимых Na и Ca-каналов, активацию K и Cl-каналов, а также подавление глутаматергической возбуждающей трансмиссии и усиление механизмов ГАМК-опосредованного ингибирования на синаптическом уровне [1].

Факторы риска повышают вероятность развития того или иного заболевания. К основным факторам риска возникновения фокальной эпилепсии относят: неонатальные и ранние постнатальные приступы, фебрильные приступы, аффективно-респираторные приступы, парасомнии, органические поражения мозга (перинатальная энцефалопатия, ДЦП и задержка психомоторного развития, церебральные дисплазии, инфекции ЦНС, ЧМТ, ОНМК, опухоли ГМ, демиелинизирующие заболевания ГМ, сосудистые аномалии – кавернозная ангиома, АВМ), острые симптоматические приступы [171].

1.3. Патоморфоз фокальных форм эпилепсии

Патоморфоз – это процесс трансформации клинической (нейрофизиологической, эпидемиологической) картины заболевания под воздействием внешних и внутренних факторов. Этот процесс может быть обусловлен естественной эволюцией заболевания, например, в результате генетических мутаций, протекающих на протяжении длительного времени. Возникшие при этом изменения отличаются стойкостью, а причины мутаций не всегда удается выявить. Кроме этого, трансформации могут развиваться искусственно, под влиянием внешних факторов, ведущим из которых, является фармакотерапия [50,77]. В таком случае патоморфоз является индуцированным, генетически не закрепленным и менее стойким, что не исключает обратное развитие клинической картины заболевания после прекращения действия индуцирующих факторов [41]. Процесс может быть положительно и отрицательно направленным. Положительный патоморфоз характеризуется тенденцией к развитию защитно-компенсаторных механизмов организма, способствующих сглаживанию или редукции проявлений заболевания, при отрицательном – наблюдается обратная картина. Например, при эпилепсии двумя крайними диаметрально противоположными состояниями, характеризующими положительный и отрицательный патоморфоз, являются: 100%-й контроль над приступами при сохранении высокого качества жизни и фармакорезистентное течение заболевания с низким качеством жизни. Признаки эволюции клинической картины заболевания могут наблюдаться во все периоды течения эпилепсии: предприступный, во время приступа, постприступный и межприступный.

1.3.1. Факторы патоморфоза

Любые факторы, обладающие достаточным потенциалом, способным изменить течение эпилепсии в том или ином направлении, являются факторами патоморфоза. Часто их можно выявить и проследить с самого дебюта заболевания. К основным из них при эпилепсии относятся: качество диагностики, антиэпилептическая терапия, провокаторы приступов, инициальное повреждение ГМ, коморбидные нарушения, сопутствующая соматическая патология и связанная с ней комедикация, некомплаентность, социально-экономические условия и др. Следует учитывать, что роль и степень влияния некоторых факторов на течение эпилепсии может меняться в зависимости от пола и возраста пациентов [115,144,176].

Диагностика и антиэпилептическая терапия. Достоверная и своевременная диагностика эпилепсии является залогом эффективности лечения. Имеется обратная зависимость между количеством эпилептических приступов, которые пациент перенес до начала лечения, и успехом терапии [49,132]. Недостаточная информированность о проявлениях эпилепсии среди населения и специалистов, является первой причиной поздней диагностики заболевания. Некоторых вводят в заблуждение нормальные результаты рутинной ЭЭГ, которые могут отмечаться у более чем 50% пациентов с ФЭ. Информация о возрасте дебюта и «приступе дебюта» может помочь в дифференциальной диагностике между эпилептическими синдромами и, что особенно важно для выбора терапии, между генерализованными и фокальными формами. В связи с этим важную роль приобретает подробный сбор анамнеза до возникновения «первого приступа». Кроме стартовой диагностики, важное значение имеет мониторинг эволюции заболевания. При любом, особенно отрицательном, патоморфозе необходимо максимально точно определить время начала и выраженность изменений, причинно-следственную связь этого с каким-либо фактором, необходимость коррекции возникших трансформаций. Например, обнаружение на ЭЭГ феномена ВБС после назначения блокаторов натриевых каналов может объяснить причину аггравации приступов. Если феномен ВБС обнаружен до назначения АЭП, то при планировании терапии от этой группы препаратов рекомендуется отказаться. Лабораторная диагностика функции органов и систем позволяет выбрать препарат терапии, в дальнейшем определять его роль в возникновении тех или иных нарушений и нивелировать ПЭ. Важная роль в этом отводится и лекарственному мониторингу самого АЭП в плазме крови [35,52].

Фармакотерапия является ведущим фактором патоморфоза эпилепсии. С одной стороны, она предоставляет большие возможности для обеспечения контроля над приступами, с другой стороны, может быть источником формирования отрицательных тенденций в клинической и нейрофизиологической картине заболевания. Основная цель фармакотерапии и один из наиболее благоприятных вариантов патоморфоза – достижение 100%-го контроля над приступами, в режиме стартовой монотерапии, при отсутствии побочных эффектов [56]. Достижению такого

результата, кроме случаев истинной фармакорезистентности, могут помешать ряд причин, связанных с нерациональным применением АЭП на старте лечения и в последующем. К ним относятся: назначение АЭП без учета формы эпилепсии и типа приступа; назначение АЭП не «первой линии»; длительное применение АЭП в низких, нетерапевтических дозах; применение режима политерапии на старте лечения; игнорирование правил титрования АЭП; нарушение принципов рациональной политерапии и замены одного АЭП на другой (в том числе ОП на ГА); назначение АЭП без учета преморбидного статуса и возможных побочных эффектов; несвоевременная отмена лечения. В связи с тем, что прогностически значимым является ответ на стартовую терапию, а с каждой новой схемой лечения эффективность еекратно снижается, важно исключить вышеизложенные ошибки [117]. Назначение АЭП без учета потенциальных побочных эффектов, может затруднить достижение терапевтических дозировок, с последующей необходимостью отмены или замены препарата, потерей времени и «потенциала» стартовой терапии. Монотерапия имеет ряд преимуществ перед политерапией, к которым относится низкий риск и прогнозируемость побочных эффектов, отсутствие межлекарственных взаимодействий и более высокие показатели комплаентности. При политерапии нередко возникают трудности в оценке эффективности и переносимости каждого отдельно взятого АЭП; повышаются риски, связанные с тератогенными свойствами препаратов. Аггравация приступов как результат фармакотерапии может существенно утяжелить течение заболевания или стать причиной срыва ремиссии [45]. Для повышения качества контроля над приступами и предотвращения декомпенсации сопутствующих заболеваний, необходимо исключить или минимизировать нежелательные последствия лекарственных взаимодействий как в группе АЭП, так и с препаратами других групп. Нерациональное использование АЭП является одной из основных причин активного течения эпилепсии, при этом персистирование приступов индуцирует эпилептогенез и способствует формированию фармакорезистентного течения в будущем. При рациональном использовании АЭП, наоборот, в большинстве случаев отмечается положительный патоморфоз заболевания, характеризующийся достижением клинической (оптимально – электроклинической ремиссии), сохранением высокого качества жизни и социальной адаптации, а также отсутствием побочных эффектов.

Провокаторы приступов. К провокаторам приступов относят события, имеющие непосредственное отношение и временную связь с возникшим приступом, которые могут рассматриваться пациентом в качестве возможной причины возникновения приступа. Это могут быть различные экзо- и эндогенные факторы, способствующие временному снижению порога возбудимости нервных клеток головного мозга и входящие в группу индуцирующих факторов или рефлекторные специфические стимулы в рамках рефлекторных эпилепсий, которые обладают высокой специфичностью и входят в группу триггерных факторов. До 90% пациентов с ФЭНЭ

и ФСЭ указывают на наличие одного или более факторов, присутствие которых у них повышает вероятность возникновения эпилептического приступа [33]. К наиболее распространенным относятся: стресс, депривация сна, физическая активность, прием алкоголя, некомплаентность, замена оригинальных АЭП на аналоги, прием препаратов, снижающих порог возбудимости нервных клеток, наркоз, метаболические расстройства, гипервентиляция, высокая температура тела, гормональные нарушения, менструация, беременность и роды.

Стресс – один из основных факторов провокации при любой форме эпилепсии. По данным литературы, стресс провоцирует приступы у 30–60% пациентов. Несколько чаще его отмечают пациенты женского пола и пациенты с МВЭ [100]. При МВЭ страдают структуры ГМ, которые в норме отвечают за эмоции, поэтому в этой группе о провоцирующем влиянии стресса могут упоминать до 80% пациентов. Эмоциональные нарушения индуцируют другие факторы провокации, такие как недосыпание, употребление алкоголя, некомплаентность, гипервентиляцию [44]. Следующим по частоте упоминания провокатором приступов является депривация сна. Наиболее чувствительны к нему пациенты с ГЭНЭ и особенно с ЮМЭ. При других формах заболевания роль данного фактора неоднозначна, а ведущей причиной становятся: гиперактивность, употребление алкоголя или стимуляторов, стресс, которые сопутствуют и способствуют депривации сна. Недосыпание одинаково часто оказывает отрицательное влияние на течение заболевания и у мужчин, и у женщин. Депривация сна рекомендуется перед проведением ЭЭГ для повышения ее информативности, поскольку способствует активации эпилептической активности, в особенности у пациентов с ГЭНЭ [156]. Провоцирующее влияние чрезмерной физической активности и переутомления обусловлено возникновением метаболического ацидоза, который, в свою очередь, снижает порог возбуждения нервных клеток. Вместе с тем отмечен положительный эффект от аэробных нагрузок, которые включают защитные и компенсаторные механизмы, нивелирующие патологическую биоэлектрическую активность ГМ. Употребление алкоголя является серьезным препятствием для установления контроля над эпилепсией. Эпилептические приступы, как правило, возникают в период снижения его концентрации в крови. Прием алкоголя может сопровождаться некомплаентностью, депривацией сна, стрессом, гиперактивностью, которые потенцируют комплексный нежелательный провоцирующий эффект [37,111]. Некомплаентность при приеме АЭП отмечается в анамнезе примерно у 60% пациентов с эпилепсией. Женщины реже, чем мужчины, нарушают врачебные рекомендации. Наиболее резкий провоцирующий эффект наблюдается при самостоятельной отмене АЭП, в особенности если препарат принимался в терапевтических дозах, и на этом фоне отмечалась ремиссия. Практически во всех случаях при этом будет отмечаться срыв ремиссии с возобновлением эпилептических приступов, возможно более тяжелое их течение, нередко с развитием эпилептического статуса. Выраженность последствий от резкой отмены препарата зависит от формы эпи-

лептического синдрома, типа эпилептических приступов, тяжести течения заболевания до установления ремиссии, наличия других провоцирующих факторов. Нередко пациенты противостоят врачебным рекомендациям и длительно принимают низкие дозы АЭП, с целью «не навредить себе». Иногда пациенты принимают АЭП только тогда, когда отмечаются эпилептические приступы. Все это не способствует установлению контроля над эпилепсией и запускает механизмы формирования фармакорезистентности. Часто у пациентов возникают сложности с пониманием принципа титрации препарата, времени и кратности его приема. Исходя из этого, можно отметить, что в основе вышеизложенных вариантов некомплаентного поведения заложена недостаточная информированность пациентов о природе заболевания и методах рациональной фармакотерапии. Причиной некомплаентности могут стать сопутствующие когнитивные и психические нарушения. Повышение информированности пациентов и коррекция коморбидных нарушений ставит некомплаентность в ряд потенциально управляемых факторов провокации [24]. Замена оригинальных АЭП на ГА может вызвать срыв ремиссии, учащение ЭП, утяжеление течения заболевания, иногда с развитием эпилептического статуса. Происходит это в связи с тем, что ГА на практике не показывают сопоставимой клинической эффективности и переносимости по сравнению с ОП. После срыва ремиссии примерно у 30% пациентов удается достичь повторного устойчивого контроля над приступами. При этом нередко для достижения повторного успеха возникает необходимость приема более высоких доз АЭП и перехода на поллитерапию. Нередко на фоне замены на ГА возникают еще и побочные эффекты, не наблюдаемые ранее при приеме оригинальных АЭП [49].

Прием сопутствующей терапии у пациентов с эпилепсией также может привести к срыву ремиссии и учащению эпилептических приступов. Необходимо учитывать про- и антиконвульсивные свойства лекарственных препаратов, не относящихся к группе АЭП. Снижать «порог приступов» могут некоторые антидепрессанты, нейролептики, стимуляторы ЦНС, ноотропы, симпатомиметики, анальгетики, средства для наркоза (энфлуран), гипогликемические, гормональные, антигистаминные препараты, цитостатики, антибиотики. Высокой проконвульсивной активностью обладают бронходилататоры (аминофиллин, теofilлин, эуфиллин) [188]. Проведение оперативных вмешательств сопряжено с применением наркоза, который в некоторых случаях может провоцировать приступы. Дополнительно к этому пациенты по разным причинам в этот период самостоятельно прекращают прием АЭП. Для снижения риска провокации приступов во время и после оперативного вмешательства рекомендуется соблюдать стандартный режим приема АЭП и не использовать средства для наркоза, обладающие эпилептогенным потенциалом. Механизм провокации приступов при гипервентиляции связан с респираторным алкалозом, приводящим к спазму сосудов головного мозга, что приводит к кислородному голоданию мозговой ткани и снижению уровня глюкозы в ней. Гипервентиляция широко применя-

ется при проведении ЭЭГ-исследования для снижения «порога приступов» и выявления эпилептической активности. Некоторые приступы, как например, типичные абсансы при ГЭНЭ, легко провоцируются глубоким учащенным дыханием [8,119]. Высокая температура тела может провоцировать у детей до 5-летнего возраста ФП. В соответствии с классификацией эпилепсий и эпилептических синдромов МПЭЛ от 2001 г., состояния при ФП не требуют обязательного установления диагноза «эпилепсия». У взрослых в рамках существующих форм эпилепсии, гипертермия нередко отмечается как провокатор приступов. Это отчасти связано с тем, что она способствует повышению активности печеночных ферментов и усиленному метаболизму ряда АЭП. Гормональные нарушения при эндокринных заболеваниях или физиологические изменения гормонального фона у женщин во время менструации, беременности, после родов могут спровоцировать дебют, учащение приступов или же срыв ремиссии. Нередко дебют эпилепсии отмечается в пубертатном периоде с началом установления менструального цикла. Может также сформироваться катамениальная форма течения заболевания, когда приступы возникают в период за 3 дня до, во время и 4 дня после менструации, но чаще встречается течение эпилепсии, напоминающее катамениальное, когда приступы отмечаются в любое время, но частота их выше в перименструальном периоде. Число таких случаев может достигать 30% и более. Беременность и послеродовой период также характеризуются колебаниями эстрогена (проконвульсанта) и прогестерона (антиконвульсанта), а также ускорением общего метаболизма, прибавкой массы тела. Все это влияет на концентрацию АЭП в плазме крови. Иногда женщины в период беременности отмечают улучшение, вплоть до полной ремиссии, даже на фоне самостоятельной отмены препаратов [40]. Такое временное улучшение формируется под влиянием гормонов-антиконвульсантов, но поскольку их уровень может колебаться, беременным женщинам рекомендуется принимать АЭП, если это показано. При назначении или коррекции терапии необходимо учитывать возможный тератогенный и другие побочные эффекты АЭП.

Триггерными факторами могут выступать зрительная стимуляция, мыслительная деятельность, автоматические движения (печатание на машинке), прием пищи, музыка, физические нагрузки, сенсорная стимуляция (прикосновение), чтение, горячая вода, резкий звук или другой резкий стимул [178]. Приступы, возникающие под влиянием триггерных факторов, называются рефлекторными и входят в структуру рефлекторных эпилепсий. По классификации МПЭЛ 2001 года наличие данного типа приступов у пациента не требовало обязательного установления диагноза «эпилепсия» [57].

Инициальное повреждение ГМ. Повреждение, которое характеризуется структурным и функциональным дефектом головного мозга и может впоследствии приводить к развитию эпилепсии, называется инициальным повреждением. Термин применим к тем повреждениям, которые часто сопровождаются неврологической симптоматикой, способны включать механизмы

эпилептогенеза, а в перспективе могут вызвать дебют заболевания. ИП может быть результатом травматических, сосудистых, опухолевых, демиелинизирующих процессов в ГМ, нейроинфекций, интоксикаций, эпилептического статуса, аномалий развития ГМ, состояний, вызывающих гипоксию и ишемию мозговой ткани, ФП [161]. Вероятность развития эпилепсии, ее течение и прогноз определяется характером повреждения и возрастом пациента, в котором оно возникло. Высокий риск отмечается при ГИП, ФП, ЧМТ со структурным дефектом, НИ в анамнезе и существенно ниже у взрослых пациентов после ишемических повреждений. К примеру, до 70% случаев эпилепсии детского возраста может быть обусловлено ГИП, а в группе лиц, перенесших ишемический инсульт, заболевание развивается примерно у 4% [126]. После ЧМТ вероятность дебюта эпилепсии зависит от тяжести повреждения и доходит до 45%. Наиболее благоприятным течением характеризуются повреждения, полученные в среднем детском возрасте, что может быть связано с пиком созревания и наибольшими компенсаторными возможностями нервной системы в этот период [30]. От момента ИП до развития симптомов эпилепсии проходит определенное время, которое обозначается термином «латентный период» (ЛП). Длительность ЛП зависит от характера ИП и возраста пациента, в котором оно отмечалось. Наиболее короткий ЛП отмечается при сосудистых ишемических поражениях у взрослых – до 1 года и НИ – от 1 до 6 лет. При энцефалитах ЛП короче (около 1 года), чем при менингитах (около 6 лет) [72]. Средняя продолжительность ЛП (около 6 лет) отмечается при ЧМТ. Длительный ЛП (около 10 лет и более) наблюдается после ГИП и ФП. В большинстве случаев отмечается обратная зависимость между длительностью ЛП и возрастом пациента на момент получения повреждения. ИП может приводить к вторичному повреждению медиальных височных структур с развитием симптомов характерных для МВЭ. При ЧМТ потеря нейронов в гиппокампе происходит как в результате прямого воздействия травмы, так и в результате сопутствующих гипоксических и ишемических явлений [129]. К атрофии гиппокампа приводит персистирование приступов, обусловленное любым из типов ИП, в том числе и экстраатемпоральной локализации. В большинстве случаев структурные повреждения ГМ, являющиеся результатом ИП, можно выявить при нейровизуализации. При этом необходимо их дифференцировать от неэпилептогенных дефектов, которые не могут быть причиной развития эпилепсии. К таким относятся кисты прозрачной перегородки, гидроцефалия, аденома гипофиза, структурные дефекты мозжечка. Высокоэпилептогенными повреждениями являются кортикальные дисплазии, гиппокампальный склероз, арахноидальные кисты полюса височной доли, ганглиомы кортикальной пластинки, изменения при синдроме Штурге – Вебера, энцефалите Расмуссена, туберозном склерозе. К условно эпилептогенным можно отнести кисты ГМ, аномалии развития мозолистого тела, посттравматические кистозно-глиозные изменения, ангиомы, опухоли, дисциркуляторные и дисметаболические энцефалопатии, токсические лейкопатии, структурные изменения ГМ при

рассеянном склерозе [80]. Динамические изменения структурного дефекта ГМ могут приводить к трансформации клинической картины эпилепсии. При этом в случае атрофии гиппокампа, роста опухолей, эволюции посттравматических и поствоспалительных кистозно-глиозных изменений, прогрессировании демиелинизирующих заболеваний чаще всего отмечается отрицательный патоморфоз в виде учащения и утяжеления приступов. Своевременная и адекватная терапия заболеваний, которые сопровождаются структурным дефектом, в ряде случаев способствует обратному развитию и/или редукции симптомов эпилепсии.

Комплаентность. Нарушение рекомендаций врача – одна из основных, а иногда единственная причина неудовлетворительного контроля над приступами. Идентифицировано более 250 различных факторов, сложное взаимодействие которых обуславливает некомплаентность пациентов. С течением времени может меняться их конфигурация, поэтому необходимо проводить регулярный мониторинг и своевременную профилактику некомплаентности [163]. Высокие показатели приверженности лечению улучшают контроль над приступами, снижают риски осложнений и способствуют благоприятному течению заболевания. Общеизвестным является разделение факторов некомплаентности на 4 группы: связанные с пациентом, с терапией, с врачом и с внешней средой [141]. Пол и уровень образования пациентов из-за противоречивости литературных данных не являются общепризнанными факторами, определяющими степень комплаентности. В условиях отсутствия поддержки со стороны семьи, наиболее некомплаентны юные и пожилые пациенты [127]. Первые ввиду образа жизни, в котором ограничения, самоконтроль и посещения врача не являются приоритетными, вторые – по причине коморбидных когнитивных нарушений. Поддержка со стороны семьи, а также благополучное семейное положение, напротив, благоприятно сказываются на комплаентности. К предикторам низкой приверженности можно отнести вредные привычки, психические и психологические нарушения, отсутствие мотивации и веры в терапию [92].

Быстрый подбор эффективной терапии «на старте» позволяет рассчитывать на высокие показатели комплаентности. Частые изменения схемы лечения в течение первых месяцев ассоциируются с низкой приверженностью лечению. Результаты исследования зарубежных коллег показали: в группе, где в течение первых 6 месяцев с момента дебюта изменение схемы терапии проводилось однократно, некомплаентность в последующем отмечалась у 7%, против 25% у тех, кому терапия менялась дважды [172]. Достоверно снижается приверженность при применении сложных схем терапии. Кратность приема препаратов и их количество обратно пропорциональны показателям комплаентности. При однократном приеме АЭП в течение суток комплаентными были до 90% пациентов, при четырехкратном – 39%. Несколько препаратов в схеме терапии вызывают опасения у больных по поводу ее безопасности и вероятности возникновения ПЭ, а также повышают стоимость лечения [131].

На комплаентность пациентов влияет доверие к врачу и медицинскому персоналу. Врачи, которые «открыты» в общении, поддерживают визуальный контакт с пациентами, детально опрашивают и показывают заинтересованность в результатах терапии, имеют больше приверженных пациентов. Следует отметить, что до 33% пациентов с эпилепсией не удовлетворены длительностью визита к врачу. Важно предоставлять рекомендации в понятном, желательно печатном виде, подробно описывая схему терапии с указанием дозировок, кратности и времени приема, режима титрования. Необходимо предупредить о длительности приема АЭП и риске рецидива приступов даже при однократном пропуске. Кроме этого, важная роль в повышении приверженности пациентов отводится регулярности визитов к врачу [24].

Условия жизни популяции оказывают влияние на течение эпилепсии на всех этапах ее развития. К внешним факторам, затрудняющим выполнение врачебных рекомендаций, относятся недостаточное обеспечение АЭП и труднодоступность специализированной медицинской помощи. Благоприятный экономический статус страны и проживающего населения позволяет своевременно диагностировать заболевание и обеспечивать необходимыми АЭП. Доступность здравоохранения дает пациентам возможность получения рекомендаций в течение всего периода наблюдения. При этом мероприятия, направленные на повышение информированности о природе заболевания, методах ее диагностики и лечения, создают благоприятные условия для контроля эпилепсии, повышения социальной адаптации и качества жизни. Качество жизни определяется возможностью пациента вести активный образ жизни, учиться, трудоустраиваться, создавать семью, свободно общаться с людьми на фоне отсутствия когнитивных и психических нарушений и побочных эффектов антиэпилептической терапии [36].

1.3.2. Основные клинические паттерны патоморфоза фокальных эпилепсий

К основным вариантам эволюции картины заболевания относятся клинические трансформации приступов, возникновение ремиссии, рецидив после установления ремиссии, формирование фармакорезистентного течения, возникновение побочных и парадоксальных эффектов при применении АЭП, возникновение когнитивных и тревожно-депрессивных нарушений. Большинство вышеописанных процессов протекают в каждом клиническом случае и в разные периоды болезни могут иметь различную направленность. При наличии схожих закономерностей развития каждый такой случай имеет индивидуальные особенности, обусловленные уникальными для каждого пациента факторами влияния.

Клинические трансформации эпилептических приступов. Эволюция эпилепсии, в части изменений, происходящих в семиотике эпилептических приступов, может характеризоваться присоединением новых типов приступов, изменением их частоты и тяжести проявлений (моторных и немоторных), сменой приуроченности приступов ко времени суток, склонностью к

серийному и статусному течению. Индукторами трансформаций могут выступать вышеописанные внешние и внутренние факторы, а сами изменения отражают динамику и направленность патоморфоза. Характер эволюции клинической картины приступов влияет на качество жизни пациентов и может быть критерием эффективности терапии [12,41].

У взрослых пациентов с ФЭ часто выявляется не один, а несколько типов приступов (ФП без НС, ФП с НС, БТКП с ФД). Вероятность присоединения новых типов приступов повышается с увеличением длительности течения эпилепсии. В число факторов риска, кроме длительности заболевания, можно отнести фебрильные приступы, возраст дебюта эпилепсии, применение нерациональных схем терапии. К примеру, фебрильные приступы часто выявляются у пациентов с МВЭ и в данной группе практически у всех можно отметить наличие всех трех (ФП без НС, ФП с НС, БТКП с ФД) типов эпилептических приступов. При дебюте эпилепсии в старшем и пожилом возрасте риск присоединения новых типов приступов ниже. Течение заболевания, как правило, характеризуется одним или двумя типами приступов. Применение нерациональных схем терапии способствует, а в случае «аггравации» – поддерживает развитие эпилептической системы, в результате чего клиническая картина может расширяться за счет возникновения новых типов приступов.

Важным аспектом патоморфоза эпилепсии является своевременность диагностики, которая в текущих условиях нередко зависит от очередности появления различных типов приступов. К примеру, дебют ФЭ с ФП без НС или «легких» ФП с НС часто коррелирует с несвоевременной установкой диагноза. Типичная ситуация, когда заболевание начинается с изолированных ФП без НС в виде «ауры», затрагивающей вегетативную (восходящие эпилептические ощущения и др.), психическую (*deja vu*, *jamais vu* и др.), чувствительную сферу (парестезии, болевые ощущения), или с приступов кратковременного отключения сознания и остановкой двигательной активности. Данные приступы не сразу идентифицируются пациентом как эпилептические, и обращение к врачу откладывается [170]. Чаще всего, так происходит по причине существующих у населения стереотипов об «истинных эпилептических приступах», к которым они обычно относят только ГМП или БТКП с ФД [85,146]. Лишь около трети пациентов обладают достаточной информированностью о процессах, происходящих в организме в связи с началом заболевания, и адекватным планом дальнейших действий. В других случаях пациент, получивший своевременно от специалиста информацию об эпилептической природе пароксизмов, не желает признавать диагноз, ввиду их «легкого» течения, обращается к смежным специалистам за уточнениями, откладывает прием рекомендованных АЭП [81,142]. Потеря времени при этом способствует беспрепятственному укреплению эпилептической системы. У большинства пациентов в этих условиях наблюдается отрицательный патоморфоз заболевания, характеризующийся учащением общего количества и присоединением новых более «тяжелых» типов

приступов [12,165]. Время, необходимое для подобного рода трансформаций, варьируемо – от нескольких дней и месяцев до нескольких десятилетий в отдельных случаях. Способствовать и ускорить присоединение «тяжелых» приступов к «легким» могут все без исключения провокаторы приступов, описанные выше, эволюция структурных изменений ГМ, прием лекарственных средств, не относящихся к АЭП, в особенности ноотропов, нередко назначенных как раз для лечения «неидентифицированных» пароксизмов у пациента. В случае, когда заболевание дебютирует с БТКП с ФД или «тяжелых» ФП с НС с более длительным отключением сознания, различными автоматизмами, вегетативными и двигательными нарушениями, диагноз заболевания, как правило, ставится своевременно, и терапия АЭП не отвергается пациентом [31]. С момента начала лечения антиэпилептическая терапия становится ведущим фактором, определяющим направление патоморфоза заболевания. Идеальным является вариант, при котором за короткое время достигается контроль над приступами, иногда сразу после приема первых доз препарата, вне зависимости от количественных и качественных характеристик первоначальной клинической картины [41]. Следует добавить, что не всегда появление новых типов приступов или их видоизменение свидетельствует о неблагоприятном течении эпилепсии. К примеру, если в результате терапии к изолированным БТКП с ФД присоединились ФП с НС или ФП без НС, при достоверном снижении или сохранении первоначальной частоты приступов, то этот вариант патоморфоза расценивается как благоприятный, поскольку часть «тяжелых» приступов не реализовалась или трансформировалась в «легкие». В случае если общая частота приступов увеличилась после присоединения новых типов, этот вариант эволюции следует расценивать как отрицательный, который в ряде случаев может быть результатом аггравации эпилепсии АЭП. Благоприятным вариантом патоморфоза является трансформация БТКП с ФД или ФП с НС в изолированные ФП без НС в виде «ауры» [124]. В некоторых случаях достижение этого эффекта является максимально возможным, но при этом удовлетворительно оцениваться пациентом. Повышение качества жизни в этих случаях обусловлено исчезновением из клинической картины приступов с нарушением сознания. Возникновение в клинической картине и/или удлинение фокального начала «молниеносно» протекающих БТКП с ФД, как правило, является результатом терапии, хотя может наблюдаться и у пациентов, не начавших лечение. Независимо от причины эта тенденция является положительной, поскольку позволяет предчувствовать приступ и снизить риск травматизации [145].

Изменение частоты приступов прямо влияет на качество жизни, особенно если это касается «тяжелых» типов приступов (ФП с НС, БТКП с ФД). Частые приступы наблюдаются у пациентов, у которых дебют эпилепсии характеризовался серийными приступами, применялись нерациональные схемы терапии в дебюте и в последующем; у пациентов, которые отмечают стресс и употребляют алкоголь. Вероятность учащения приступов под влиянием внешних и

внутренних факторов не зависит от пола пациентов. При отсутствии терапии или применении нерациональных схем лечения может измениться тяжесть проявлений (моторных и немоторных) и продолжительность приступов, что свидетельствует о нежелательных трансформациях эпилептической системы. К примеру, БТКП с ФД в дебюте заболевания могут протекать без прикусывания языка и уринации и быть непродолжительными, до 2 минут [74]. В результате отрицательного патоморфоза на фоне отсутствия терапии приступы могут дополниться этими симптомами и стать продолжительнее – до 5 минут. В случаях с ФП с НС можно наблюдать разнообразные проявления отрицательного патоморфоза в виде присоединения автоматизмов, вегетативных, психических, сенсорных симптомов, которых не было в структуре приступов до этого. Примером могут быть пациенты с короткими приступами в виде ЗПР. Первоначально проявления приступа у них ограничиваются нарушением сознания, остановкой двигательной активности, устремлением взора в одну точку, гипомимией. В последующем клиническая картина приступа может расширяться за счет присоединения ороалиментарных автоматизмов, слюнотечения и увеличения его продолжительности [69]. Приступы лобного происхождения при распространении возбуждения на височную область приобретают черты височных приступов с автоматизмами и более длительным постприступным периодом. Рациональная терапия позволяет в большинстве случаев дать обратное развитие вышеизложенным вариантам отрицательного патоморфоза [106].

Развитие эпилептического приступа возможно в любое время суток, хотя в большинстве случаев они проявляются в состоянии бодрствования. Вместе с тем, у части пациентов не исключена ситуация смены приуроченности приступов ко времени суток, когда дневные приступы трансформируются в ночные или дополняются ими. Аналогично этому, ночные приступы могут со временем дополниться дневными или заместиться ими. Примерно в половине случаев трансформация характеризуется присоединением дневных приступов к ночным. Прогнозирование и профилактика такого развития событий является важной задачей, поскольку при появлении дневных приступов резко снижается качество жизни и возможности социальной адаптации. Проявляется это усилением тревоги, трудностями при организации учебного процесса, трудоустройстве и общении с людьми. К тому же при появлении БТКП с ФД в структуре дневных приступов увеличивается риск травматизации [32]. Вероятность смены приуроченности приступов ко времени суток повышается с увеличением длительности заболевания, при серийном течении приступов, а также после эпилептического статуса. Смещение времени проявления приступов может быть результатом «аггравации», нерациональной коррекции терапии, действия провокаторов, в числе которых стресс, депривация сна, физическое переутомление и гормональные нарушения у женщин.

Проявлением отрицательного патоморфоза также является формирование склонности к серийному и статусному течению приступов. Вероятность этого высока у пациентов с фебрильными приступами в анамнезе, склерозом гиппокампа и наличием врожденных аномалий ГМ [86,112].

Оценка характера клинической трансформации эпилептических приступов позволяет определить направление патоморфоза эпилепсии и наличие необходимости в коррекции проводимых лечебных мероприятий с целью устранения нежелательных тенденций в картине заболевания [116].

Ремиссия и рецидив приступов. Достижение ремиссии при сохранении высокого качества жизни является главной целью антиэпилептической терапии. Вероятность ремиссии повышается при проведении своевременной рациональной терапии и при хорошем ответе на старте лечения, применении оригинальных АЭП, хороших показателях комплаентности, изолированных дневных приступах. Показатели комплаентности, как правило, выше у женщин, лиц среднего и старшего возраста, пациентов с ФСЭ, сопутствующими нарушениями и комедикацией, а также при систематическом ведении дневника приступов. Достижения длительного контроля над приступами может быть затруднено при высокой частоте приступов в дебюте, большом количестве типов приступов в анамнезе и склонности к серийному течению.

Благоприятное течение заболевания на этапе ремиссии тесно связано с другим процессом – риском развития рецидива приступов. Периоды ремиссии с последующим рецидивом в анамнезе пациентов встречаются часто и связаны с так называемой нетерминальной ремиссией – временным прекращением приступов [31]. При этом вероятность такого сценария повышается при серийном течении приступов, высокой их частоте, большом количестве типов, наличии ночных приступов в анамнезе. Кроме этого, в литературе описаны эндогенные (пубертат, беременность, менопауза, эндокринные нарушения, развитие толерантности к препарату) и экзогенные (некомплаентность, провокаторы приступов, сопутствующая патология, комедикация) причины, увеличивающие риск рецидива.

Необоснованная отмена или снижение дозы АЭП, замена оригинальных препаратов на дженерики часто приводят к рецидиву. Даже однократный пропуск приема АЭП может быть причиной потери контроля над приступами. Нередко это касается пациентов с высокой массой тела. Возобновление адекватного лечения после рецидива позволяет добиться повторной ремиссии примерно в 30% случаев. Частота рецидивов, связанных с прекращением приема препарата, даже после пятилетней медикаментозной ремиссии составляет в среднем 34%, в некоторых случаях достигая 70% [160]. Нередко причина отмены терапии связана с побочными эффектами АЭП, их тератогенными свойствами, стоимостью и доступностью препаратов. Для принятия решения о целесообразности отмены АЭП или коррекции лечения пациентам с дли-

тельной ремиссией необходимо учитывать ряд факторов, которые повышают риск рецидива в будущем. К ним относятся парциальный характер приступов, наличие провокаторов, эпилептиформные изменения на ЭЭГ, структурные изменения головного мозга, очаговые неврологические симптомы [166,168].

Возобновление приступов может быть обусловлено развитием толерантности к АЭП. Фармакокинетические механизмы возникновения этого феномена обусловлены изменениями в распределении и метаболизме препарата, фармакодинамические – адаптацией клеток мишеней в результате изменения молекулярной структуры натриевых каналов под воздействием АЭП или, собственно, эпилептогенеза. При этом утрачивается тормозное влияние препаратов на эти каналы [68,148]. Ряд авторов приводят данные о перекрестной толерантности при применении препаратов с похожим механизмом действия, однако это не всегда является правилом, как, например, в случае с фенитоином и карбамазепином, в то же время использование АЭП с разным механизмом действия не всегда исключает развитие этого феномена, как это наблюдается в случае с леветирацетамом и карбамазепином [149].

С развитием толерантности к препаратам отчасти связан и феномен «медового месяца», наблюдаемый при фармакорезистентных формах эпилепсии. Суть феномена заключается в том, что в ответ на новый препарат, введенный в схему лечения, отмечается кратковременный положительный эффект, как правило, длящийся около 1–3 месяцев. После этого периода показатели частоты и тяжести приступов возвращаются на прежние уровни. У пациентов данной группы нередко отмечается дебют эпилепсии с серийного течения приступов и, как правило, высокая частота приступов с самого начала заболевания. Феномен «медового месяца» может наблюдаться у пациентов с эпилепсией вне зависимости от этиологии заболевания и типа повреждения ГМ.

В ряде случаев можно наблюдать спонтанное возникновение ремиссии с последующим рецидивом приступов [185]. По мнению пациентов, основной причиной рецидива в таких случаях, являются внешние провокаторы, но, как правило, спонтанная ремиссия и последующий рецидив являются особенностями течения заболевания. Рецидив после длительной спонтанной ремиссии является «типичной» особенностью течения МВЭ с ГС. ФП раннего детского возраста у таких пациентов самостоятельно проходят до 3–5-летнего возраста. После длительного периода ремиссии заболевание «дебютирует» вновь, в подростковом и юношеском возрасте (11–20 лет), и проявляется уже афебрильными приступами. Дебют афебрильных приступов также характерен и для первых двух лет жизни, но не типичен для среднего детского возраста (5–10 лет). В большинстве случаев МВЭ с ГС отличается резистентным течением. Достичь ремиссии в данном случае удается примерно у 30% пациентов [11].

Неоднократные рецидивы являются проявлением неблагоприятного патоморфоза эпилепсии и ассоциируются с высокой вероятностью развития фармакорезистентного течения. Данные ЭЭГ и нейровизуализации у пациентов с рецидивом приступов часто не коррелируют с возможностью повторной ремиссии при возобновлении адекватной терапии. Приоритетными факторами в этом случае выступают форма эпилепсии и характер ее течения [21,59].

Формирование фармакорезистентного течения. В 25–30% случаев, а при некоторых формах эпилепсии и более, терапия не позволяет достичь эффективного контроля над приступами [139]. Формируется резистентное течение заболевания, обусловленное нечувствительностью приступов к АЭП. Фармакорезистентность эпилепсии – мультифакторный феномен в основе которого лежат генетические и приобретенные механизмы. Говорить о резистентности можно в случае, если отсутствует эффект после двух попыток монотерапии одним из препаратов «первого ряда» в максимально переносимых дозировках или политерапии в виде комбинации двух базовых АЭП или базового АЭП с препаратом 3-го поколения (ЛЕВ, ЛТЖ, ТПМ). По мнению ряда авторов, резистентной является эпилепсия, не поддающаяся контролю после применения трех антиэпилептических препаратов в моно- или комбинированной терапии [128]. Вывод о резистентности к конкретному АЭП можно сделать, если он применялся в соответствии с формой эпилепсии и типом приступов и назначался с учетом правил рациональной моно- или политерапии.

Важным аспектом данного феномена является ее гипердиагностика, которая влечет за собой отказ от поиска эффективного лечения в случаях, когда не исчерпаны возможности установления контроля над эпилепсией с помощью АЭП. Для исключения подобной ситуации необходима достоверная верификация фармакорезистентности на основе ее классификации. Различают абсолютную, относительную и псевдофармакорезистентность. Абсолютная констатируется при отсутствии эффекта от применения рациональных схем терапии, в соответствии с вышеизложенным определением. При относительной удается достичь частичного, но значимого успеха, повышающего качество жизни пациента даже при неполном контроле над приступами. В этом случае улучшение состояния обусловлено уменьшением частоты или элиминацией «тяжелых» приступов, что существенно повышает возможности социальной адаптации. Псевдофармакорезистентность обусловлена не отсутствием чувствительности приступов к АЭП, а внешними и внутренними причинами, связанными с дефектом первичной диагностики, нерациональной стартовой и последующей терапией, нежелательными парадоксальными эффектами препаратов, метаболизмом АЭП в организме, некомплаентностью [78,152]. Соматический статус пациента, влияющий на метаболизм препаратов, прием лекарственных средств других групп могут существенным образом влиять на работу АЭП, создавая ложное впечатление о его неэффективности. В связи с этим при оценке ситуации необходимо учитывать наличие со-

путствующих факторов, препятствующих установлению контроля над приступами. Это поможет избежать гипердиагностики фармакорезистентности.

Формирование фармакорезистентности – наиболее отрицательный вариант патоморфоза эпилепсии. К предикторам развития рефрактерного течения заболевания у взрослых относятся высокая частота в дебюте и фокальный характер приступов, комбинация фокальных и БТКП с ФД, склонность к серийному и статусному течению, наличие ночных приступов, неэффективность стартовой терапии, рецидив после ремиссии, полиморфная фокальная и мультифокальная активность на ЭЭГ, склонность к вторичной билатеральной синхронизации, анатомо-электроклиническая корреляция очага эпилепсии, высокоэпилептогенные (склероз гиппокампа, фокальные кортикальные дисплазии и др.) изменения на МРТ [165,174]. Дополнительными факторами, способствующими формированию фармакорезистентного течения, являются: дефект первичной диагностики, несвоевременное начало лечения, нерациональная стартовая и последующая терапии, некомплаентность.

Своевременное установление контроля над эпилепсией продиктовано необходимостью прервать развитие фармакорезистентности по одному из его механизмов – киндлингу, при котором под воздействием эпилептических приступов происходит активация механизмов эпилептогенеза [15,52,132].

Нарушение принципов рациональной фармакотерапии является одной из основных причин невозможности контроля над приступами или рецидива после установления ремиссии. Среди ошибок терапии можно отметить следующие: применение препаратов в низких дозах, назначение без учета формы эпилепсии и типа приступов, использование препаратов не «первой линии» в качестве стартовой терапии, нерациональная отмена АЭП или замена оригинальных препаратов на аналоги, нерациональные комбинации препаратов, назначение без учета возможных побочных эффектов и сопутствующей патологии, применение препаратов с потенциалом аггравации [13,19,48]. Отдельно следует отметить роль дженериковых аналогов АЭП в формировании фармакорезистентности в связи с их широким распространением. Замена оригинального препарата на дженерик связана с высоким риском срыва ремиссии или учащения и утяжеления имеющихся приступов, после чего не всегда удастся повторно вернуть контроль над течением заболевания. По данным отечественной и зарубежной литературы, чаще других отрицательный эффект наблюдается при замене на аналоги оригинальных препаратов топирамата, ламотриджина и вальпроевой кислоты [25,45,68,77]. Основной причиной применения дженериковых аналогов является экономическая целесообразность. Однако не во всех случаях экономия на препарате действительно снижает стоимость терапии, поскольку срыв ремиссии в конечном счете может привести к еще большим потерям для системы здравоохранения [45,182]. В некоторых случаях применение аналогов на старте терапии эффективнее, чем их применение

в последующем в качестве замены оригинальному препарату, а в целом эффективность их в стартовой монотерапии сопоставима с оригиналом. В связи с вышеизложенным, рекомендуется «индивидуальный» подход при решении вопроса о замене ОП на ГА [53,54]. Важным фактором успеха терапии и профилактики развития фармакорезистентности является комплаентность пациентов. Одной из основных причин некомплаентности, по нашим наблюдениям, является недостаточная информированность пациента о своем заболевании. В связи с этим они иногда не признают эпилептическую природу своих переживаний, не знают о факторах провокации, а те, кто принимает АЭП, часто не имеют представления о правилах их приема. Поэтому важный вклад в стабилизацию состояния пациента можно внести, повысив его грамотность в вопросах эпилептологии [91].

Феномен «аггравации эпилепсии». Аггравация эпилепсии — это парадоксальный эффект, суть которого заключается в возможности утяжеления течения эпилепсии, потере контроля над приступами вплоть до развития эпилептического статуса и появления новых типов приступов в результате применения АЭП. Вероятность аггравации выше при ФЭНЭ в сравнении с ФСЭ, а также у пациентов с лобной эпилепсией и наличием феномена ВБС на ЭЭГ [45,54]. К дополнительным предикторам аггравации относятся: женский пол, наличие нескольких типов приступов, высокая исходная частота приступов, политерапия, быстрое введение препарата в схему лечения, аггравация в анамнезе [25]. В группе риска находятся пациенты с нераспознанными генерализованными формами эпилепсии, миоклоническими приступами и абсансами, которым в качестве антиэпилептической терапии назначен карбамазепин [120]. Потенциально аггравирующим эффектом может обладать любой препарат, но чаще всего в практике врача, кроме карбамазепина, этот феномен наблюдается при применении фенитоина, габапентина, вигабатрина, ламотриджина, фенобарбитала, топирамата. По данным отечественной и мировой литературы, частота встречаемости феномена аггравации варьирует от 2–3% при использовании бензодиазепинов и вальпроатов, до 10% при применении барбитуратов и топирамата [25,45].

Связь между учащением приступов и приемом противосудорожных средств была установлена еще в 60-х годах XX века. Аггравация приступов при лечении эпилепсии описана у детей и у взрослых, и чаще наблюдается у пациентов с ГЭНЭ. Схожесть клинических симптомов при аггравации с возможными проявлениями патоморфоза заболевания, может привести к ошибочной оценке эффективности терапии. Своевременное распознавание данного феномена позволит не допустить наращивания АЭП с аггравирующим эффектом или отмены потенциально эффективного препарата [164]. Важно также уметь дифференцировать аггравацию от других состояний, утяжеляющих течение эпилепсии. В пользу аггравации говорит учащение, утяжеление, видоизменение ЭП после приема или увеличения дозы АЭП, а также обратимость побочных реакций при снижении или отмене АЭП. С другой стороны, необходимо избегать гиперди-

агностики феномена. Учащение и утяжеление приступов может быть связано со спонтанным изменением течения заболевания, проявлением синдрома отмены препарата при его замене на другой, провокацией приступов, формированием фармакорезистентности, прогрессированием эпилепсии в результате эволюции структурных изменений ГМ. Методами диагностики и мониторинга нежелательных побочных реакций (НПР), к которым относят и аггравацию являются постоянный и полноценный контроль лекарственного анамнеза, установление связи между НПР и приемом АЭП, лабораторное исследование с определением концентрации АЭП в плазме крови, ЭЭГ, клиничко-неврологический осмотр в динамике. Стоит отметить, что аггравация может отмечаться и при нормальном уровне ПК препарата. Для оценки достоверности связи между приемом АЭП и возникновением НПР можно использовать шкалу Naranjo [45], Таблица 3.

Таблица 3 – Шкала Naranjo (шкала оценки достоверности связи между приемом АЭП и НПР)

<i>Критерий</i>	<i>Да</i>	<i>Нет</i>	<i>Неизвестно</i>
Описание НПР в литературе	+1	0	0
Развитие НПР после назначения препарата	+2	-1	0
После отмены препарата исчезновение НПР	+1	0	0
Возникновение НПР при повторном применении препарата.	+2	-1	0
Наличие других причин, объясняющих наличие НПР	-1	+2	0
Развитие реакции при назначении плацебо	-1	+1	0
Повышенная концентрация препарата в крови	+1	0	0
Дозозависимый характер НПР	+1	0	0
Ранее перенесенные НПР при назначении препаратов этой группы	+1	0	0
Наличие изменений лабораторных показателей	+1	0	0
<i>Примечание.</i> Интерпретация результатов: ≥ 9 – достоверная связь развития НПР с приемом АЭП; 5–8 – вероятная связь; 1–4 – возможная связь; < 1 – маловероятная связь			

Аггравация по типу парадоксальной интоксикации является результатом неспецифической реакции организма на передозировку АЭП и может быть нивелирована снижением дозы или отменой препарата [51]. Данный тип аггравации может ассоциироваться с другими симптомами интоксикации, включая нарушения сознания, сердечного ритма, галлюцинации, хо-реоформные гиперкинезы, миоклонии и атаксии. Селективная аггравация обусловлена специфическими фармакодинамическими эффектами АЭП, приводящими к утяжелению течения определенных эпилептических синдромов при одновременном положительном эффекте в отношении других форм эпилепсии. Такой вид аггравации более характерен для АЭП с одним механизмом действия (КБЗ, ФТН, ГБП, ТГБ, ВГБ) и не типичен для препаратов с комплексным

механизмом действия. Одно из первых описаний в литературе такого типа аггравации связано с развитием статуса тонических приступов, спровоцированного введением бензодиазепинов у пациентов с синдромом Леннокса – Гасто [169]. Классический пример селективной аггравации можно наблюдать при применении карбамазепина. С большой степенью вероятности препарат аггравировал абсансы при ГЭНЭ, но в то же время высокоэффективен при фокальных приступах в рамках МВЭ [49]. При невозможности дифференцировать тип приступов и форму эпилепсии рекомендовано назначать препараты с широким спектром действия (ВПА, ЛЕВ).

Таким образом, развитие феномена «аггравации» сопряжено с развитием неблагоприятных вариантов патоморфоза. Профилактика в группе риска, своевременная диагностика феномена и рациональная коррекция терапии при его возникновении улучшают прогноз заболевания и качество жизни пациентов.

Формирование стойких когнитивных и психических расстройств. Когнитивные и психические нарушения у пациентов с эпилепсией могут отмечаться не только во время приступа и в постприступном периоде, но и перманентно, проявляясь в течение всего межприступного интервала. По данным отечественной и зарубежной литературы, до 55% пациентов с активным течением фокальной эпилепсии страдают данными нарушениями [27,32,77,137]. Когнитивные и психические нарушения могут быть обусловлены как самим заболеванием, так и его лечением, а степень их выраженности коррелирует с показателями качества жизни и социальной адаптации. В ряде случаев они предшествуют дебюту заболевания и могут прогрессировать по мере его развития. Вероятность формирования когнитивных нарушений повышается при наличии генетических аномалий, раннем дебюте эпилепсии, высокой частоте приступов и склонности серийному течению, при лобной или височной локализацией очага, ФП с НС и БТКП с ФД в клинической картине, интериктальной эпилептиформной активности на ЭЭГ, структурных изменениях на МРТ, в особенности посттравматического характера, а также при применении АЭП с выраженным подавляющим влиянием на когнитивную сферу [27,153]. Например, применение топирамата может способствовать развитию феномена «когнитивного торможения», характеризующегося снижением скорости мыслительных процессов. К дополнительным факторам риска относят пожилой возраст, сопутствующие нарушения и комедикацию. Нарушения когнитивной сферы могут быть глобальными и многофункциональными или в виде выпадения отдельных функциональных доменов, например, памяти или внимания. Специфические нарушения памяти могут быть обусловлены определенной локализацией очага, как например при МВЭ с ГС. Выраженные когнитивные нарушения характерны и для лобной эпилепсии и характеризуются нарушением абстрактного мышления, программирования действий, принятия решений и выработки стратегий поведения.

Распространенность тревожных расстройств среди пациентов с эпилепсией может составлять 25% и более, что в два раза превышает показатели в популяции. Ощущение тревоги усиливается непредсказуемостью возникновения приступов особенно тех, которые сопровождаются нарушением сознания [151,177]. Преиктальные симптомы тревоги возникают за несколько часов или суток до приступа, которые могут сочетаться с другими продромальными явлениями. Выраженность тревоги по мере приближения приступа может нарастать. Во время ФП без НС в виде «психической ауры», в 60% случаев отмечается иктальный страх, который характерен для приступов, исходящих из амигдалы, гиппокампа и цингулярной извилины доминантного полушария. Эпизоды иктального страха и паники длятся менее 30 секунд, что отличает их от более продолжительных панических атак. В некоторых случаях могут отмечаться постприступные тревожные симптомы в течение 3–4 дней, которые проявляются агорафобией, обсессивно-компульсивными нарушениями, генерализованной тревогой. В межприступном периоде у пациентов с эпилепсией отмечаются генерализованные тревожные расстройства, панические атаки, фобии, обсессивно-компульсивные расстройства. Механизмы развития тревоги у пациентов с эпилепсией можно разделить на три группы: психосоциальные (связанные со стигматизацией), эндогенные (нейроанатомические, нейрохимические, нейрофизиологические и функциональные нарушения, связанные с течением эпилепсии) и связанные с терапией (ПЭ АЭП и осложнения после хирургического лечения эпилепсии). Вероятность развития тревожных нарушений выше у пациентов с высокой частотой приступов, склонностью к серийному течению, наличием в клинической картине ФП с НС и БТКП с ФД, дневными приступами, при рецидиве после длительной ремиссии, фармакорезистентном течении и возникновении ПЭ [26]. С тревогой ассоциируются формы эпилепсии, при которых в приступ вовлекаются медиальные отделы височной, лобной доли и лимбические структуры, где в связи с заболеванием возникают нейроанатомические изменения. Важная роль в патогенезе тревоги отводится нарушениям нейротрансмиссии и изменению уровня ГАМК, норадреналина, серотонина, гормонов гипоталамо-гипофизарной оси. Тревожность может быть следствием начала приема «анксиогенных» АЭП (ЛЕВ, ЭСМ, ТПМ, ФТН) или прекращения приема препаратов с анксиолитическими свойствами (барбитураты, БДЗ, ВПА, ГБП, ПГБ). Резкая отмена барбитуратов и бензодиазепинов сопровождается феноменом «отдачи», который характеризуется учащением приступов и появлением выраженной тревоги. До 65% пациентов с тревогой отмечают коморбидные депрессивные нарушения. При этом до 100% пациентов с депрессией отмечают у себя симптомы тревоги [138]. В этом контексте можно отметить, что эпилепсия — это больше «болезнь тревоги», чем «депрессии», хотя роль депрессивных нарушений у пациентов не стоит недооценивать. Уменьшение выраженности одного из этих состояний благоприятно отражается на течении другого [92].

Депрессия – это психическое расстройство, характеризующееся патологически сниженным настроением (гипотимией). Ее распространенность среди пациентов с эпилепсией, при неудовлетворительном контроле над приступами, достигает до 55% и более [16,97]. В случае если депрессия первична, она является фактором риска в отношении дебюта эпилепсии, поскольку эти заболевания имеют общие патогенетические механизмы. В преиктальном периоде, за несколько часов или суток до приступа, может отмечаться снижение настроения в сочетании с другими продромальными явлениями. При наличии у пациентов эпилептических приступов с сохранным сознанием, в момент приступа может отмечаться снижение настроения, чувство равнодушия, чувство вины, раздражительность, которые наблюдаются и далее в постприступном периоде [143]. Симптомы депрессии наиболее выражены в межприступном периоде и проявляются снижением настроения в течение недель и более, утратой прежних интересов и/или способности испытывать удовольствие, снижением энергичности, активности и повышенной утомляемостью. К дополнительным симптомам относятся снижение способности к концентрации внимания, снижение самооценки, нарушения сна, снижение аппетита [60,130]. Патогенетические механизмы развития депрессии включают нарушение метаболизма трансммиттеров в ЦНС (серотонина, норадреналина, дофамина, ГАМК, глутамата), атрофические изменения височных и лобных долей, структурные изменения в медиальных височных областях, височной, префронтальной, орбитофронтальной и медиафронтальной коре, таламусе и базальных ганглиях. Чаще всего депрессия развивается у пациентов с височной и лобной локализацией очага. Вероятность возникновения депрессии выше при наследственной отягощенности по эпилепсии, наличии частых и тяжелых приступов, фармакорезистентном течении эпилепсии, большом количестве совместно применяемых АЭП, при наличии сопутствующих нарушений и комедикации. К дополнительным факторам риска относятся женский пол, низкий уровень образования и сложности с трудоустройством. Диагноз «эпилепсия», стигматизация, связанная с наличием диагноза, необходимость изменения образа жизни, социальные ограничения также способствуют возникновению депрессивных нарушений.

Тревожно-депрессивные нарушения транзиторного или постоянного характера могут возникать после хирургического (височная лобэктомия) лечения эпилепсии. Однако нередко после хирургических вмешательств существенно снижается выраженность тревоги и депрессии, поскольку избавление от приступов повышает возможности социальной адаптации, что благотворно влияет на настроение пациентов и меняет их взгляды на жизнь.

Риск развития когнитивных и психических нарушений выше при применении АЭП, влияющих на рецепторы ГАМК (барбитураты, бензодиазепины). Прием барбитуратов, к примеру, может приводить к снижению памяти, развитию агрессии и депрессии. Используемые при лечении эпилепсии современные АЭП (ТПМ, ЗНС, ЛЕВ) также могут вызвать возникновение де-

прессивных симптомов [125]. Данный эффект не наблюдается при приеме ЛТЖ, который, обладая серотонинергическими свойствами, улучшает когнитивные функции и настроение пациентов.

С фармакотерапией эпилепсии связан синдром насильственной нормализации, или феномен Ландольта, частота которого, по разным данным, может достигать 8%. Для него характерно возникновение психоза на фоне резкого уменьшения/прекращения приступов, связанного с успешным применением АЭП. Первый такой случай был описан в отношении этосуксимида в 1968 г. Решающим фактором в развитии синдрома Ландольта является не выбор АЭП, а выраженность и высокая скорость развития положительного эффекта у пациентов, имеющих предрасположенность к развитию психических нарушений. Часто при этом приходится прибегать к замене АЭП, например, на ВПА, прием которого практически никогда не сопровождается развитием данного феномена [46].

Когнитивные и психические нарушения тесно переплетаются с одним из «краеугольных камней» успеха терапии – комплаентностью. Отмечено, что данные нарушения могут существенно снижать приверженность пациентов к выполнению рекомендаций врача. Это соответствующим образом отражается на качестве контроля над приступами, что может привести к еще большей дестабилизации в когнитивной и психической сфере [90]. Повторные визиты к врачу, рациональное уменьшение кратности приема АЭП, полноценная информированность пациентов и родственников о заболевании, позволяют повысить комплаентность, эффективность терапии и снизить выраженность когнитивных нарушений, тревоги и депрессии.

Когнитивные и психические нарушения являются одними из основных факторов снижения качества жизни пациентов. Необходимо их активное выявление и коррекция у пациентов с эпилепсией. В целях профилактики данных нарушений необходима своевременная диагностика эпилепсии и раннее выявление эпилептических энцефалопатий у детей, адекватная стартовая терапия с быстрым установлением контроля над приступами, профилактика и устранение специфических побочных эффектов АЭП, раннее хирургическое лечение фармакорезистентных пациентов [76].

1.3.3. Половые и возрастные особенности патоморфоза фокальных эпилепсий

Течение эпилепсии у женщин и круг вопросов, которые могут возникнуть в разные возрастные периоды, определяются главным образом влиянием заболевания на их репродуктивную функцию. С этих позиций выделяют следующие периоды жизни женщины: детство, период полового созревания, половая зрелость, климактерический и постклимактерический. Актуальными являются особенности, связанные с нарушениями менструального цикла, катамениальной зависимостью эпилепсии, дебютом приступов с менархе, беременностью, родами, лак-

тацией, контрацепцией, сексуальными нарушениями, течением заболевания в перименопаузу и постменопаузу [69]. Репродуктивная функция женщин регулируется структурами гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, активность которой оказывает влияние на течение эпилепсии и эпилептогенез. В гипоталамусе синтезируется гонанготропный релизинг-гормон, регулирующий секрецию гипофизом гонанготропных гормонов (ФСГ, ЛГ), которые, в свою очередь, отвечают за выработку половых гормонов эстрогена (проконвульсанта) и прогестерона (антиконвульсанта). Чем выше соотношение эстроген/прогестерон, тем выше риск провокации и частота приступов. Гиперэстрогемия может потенцировать структурные и функциональные изменения в нейронах гиппокампа, трансформируя клетки в эпилептогенные. В свою очередь, сами эпилептические приступы нарушают секрецию гонанготропных гормонов и вызывают нарушения репродуктивной функции [181]. Дебют и течение фокальной эпилепсии до начала полового созревания у представителей обоих полов существенно не отличается. Рекомендуется при возможности добиться ремиссии до пубертата. Это обосновано в связи с тем, что возраст полового созревания, особенно у лиц женского пола, характеризуется выраженными колебаниями гормонов, обладающих проэпилептогенными свойствами. Повышение уровня эстрогенов в данный период часто утяжеляет течение активной эпилепсии. По тем же причинам не рекомендуется отменять терапию в период пубертата пациенткам, находящимся в длительной ремиссии [101]. Почти в половине случаев дебют эпилепсии у женщин отмечается в возрасте 10–18 лет, а у большинства из них с началом менархе, которое в норме приходится на период 12–14 лет и является фактором риска развития эпилепсии. Если приступы отмечались до этого, то с приходом менархе они могут учащаться и утяжеляться, поэтому терапия, назначенная в детстве, нередко требует пересмотра. Дебют эпилепсии с менархе является фактором риска развития катамениальности, которая характеризуется тесной временной связью между возникновением приступов и менструацией – до 75% и более из них отмечаются в перименструальный период. Течение эпилепсии при этом может отличаться резистентностью к АЭП [121,154]. В случае отсутствия эффекта от терапии улучшение течения заболевания при катамениальных формах может наступить с началом менопаузы. Эпилептические приступы, как было уже отмечено, нарушают выработку гонанготропных гормонов. В сочетании с некоторыми АЭП этот эффект может суммироваться и приводить к менструальным нарушениям, которые в 44% случаев ассоциируются с избыточным весом, снижением фертильности, структурными аномалиями яичников и бесплодием, риск которого у женщин с височной эпилепсией в 8 раз выше, чем в популяции [109]. Нередко достижение ремиссии приводит к нормализации менструального цикла. Гормональный дисбаланс, вызванный эпилепсией и/или АЭП, часто ассоциируется с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), характеризующимся нарушением менструального цикла, гирсутизмом, ожирением, бесплодием, гиперандрогемией, ановуляторными циклами. Ряд авторов связы-

вают высокую частоту структурных аномалий яичников с применением ВПА. По данным других исследований, роль ВПА не является ведущей в развитии СПКЯ, однако клинический опыт показывает, что среди женщин, принимающих ВПА, чаще регистрируется эндокринные нарушения, избыточный вес, менструальная дисфункция и в связи с этим рекомендуется не назначать препарат женщинам детородного возраста, особенно при характерном преморбидном статусе. О возможных гормональных нарушениях может свидетельствовать тип телосложения, в особенности евнухоидный и андрогеноидный, которые являются результатом гипогонадизма и гиперандрогенемии. При выявлении данных признаков предпочтение нужно отдавать терапии препаратами нового поколения [108].

Эпилепсия во время беременности может протекать с учащением, урежением или без изменения частоты и тяжести приступов. На каждый из вариантов приходится примерно по 30% случаев. Реже отмечается полная ремиссия с возобновлением приступов после родов или дебют эпилепсии, связанный с беременностью [175]. Учащение приступов может отмечаться в любой из периодов, однако конец первого триместра и начало второго отличаются более высоким риском. Беременность часто ассоциируется с некомплаентностью и провокацией приступов. Пациентки отменяют или снижают дозы АЭП самостоятельно, как правило после, определения факта беременности, оправдывая свой шаг желанием «не навредить плоду». В случае когда период риска формирования врожденных аномалий развития уже пройден, отмена АЭП чаще нецелесообразна [9,29]. Тератогенными свойствами обладают ряд препаратов (ВПА, КБЗ) в высоких дозах. Политерапия в сравнении с монотерапией усиливает данный нежелательный эффект, поэтому стандартом терапии беременных является монотерапия в минимально эффективных дозах, с одновременным назначением фолиевой кислоты [136]. В целом риск возникновения аномалий развития плода у пациенток с эпилепсией, принимающих АЭП, в 2 раза выше, чем в популяции, и составляет 4–6%. При отягощенном семейном анамнезе по порокам рекомендуется избегать назначения ВПА и КБЗ [183]. К возможным осложнениям беременности у женщин с эпилепсией, можно отнести преждевременные роды и низкий вес плода [74,113]. Вместе с тем у более чем 90% пациенток беременность и роды протекают так же, как и у здоровых лиц [34,113]. Для эффективного контроля приступов, в период до родов необходимо нивелировать колебания АЭП в плазме, возникшие в связи с текущими физиологическими изменениями. В начале беременности повышается экскреторная функция почек, что может сопровождаться снижением ПК АЭП, выведение которых осуществляется почками (ЛТЖ, ЛЕВ). Даже если сохранены исходные параметры метаболизма, к снижению ПК приводит повышение веса и объёма жидкости в организме, а, соответственно, и объёма распределения препарата. ПК может снижаться также при ускорении метаболизма АЭП в печени. Замечено, что в первом триместре значительное снижение ПК может наблюдаться при применении ЛТЖ, ФБ, ФТН, ГБП, ЛЕВ, а в

третьем триместре – ЛЕВ. В связи с этим рекомендуется проводить ежемесячный лекарственный мониторинг ПК, что также оправдано при появлении симптомов интоксикации АЭП [89]. Беременным рекомендуется полноценный сон, хорошее питание, исключение вредных привычек, способных спровоцировать приступ. Абсолютных противопоказаний к грудному вскармливанию после родов нет, однако ряд препаратов, например, ФБ, могут в значительной концентрации находиться в молоке, поэтому решение о естественном вскармливании принимается индивидуально с учетом соотношения польза/вред [109].

Учащение приступов может быть обусловлено применением оральных гормональных контрацептивов, которые в случае с ЛТЖ могут снижать его ПК до 50%. Обратное влияние наблюдается и со стороны АЭП. Индукторы печеночных ферментов (КБЗ, ОКЗ, ФТН, ФБ, ТПМ в дозе выше 200 мг в сутки) снижают свободную фракцию гормонов и делают контрацепцию неэффективной. Это требует повышения дозировки эстрогена минимум до 50–100 мг, что, в свою очередь, повышает риск возникновения приступов.

Следующий период, отличающийся резкими колебаниями женских половых гормонов, связан с менопаузой. Дебют приступов у женщин климактерического возраста в 45% случаев отмечался в период перименопаузы [39]. Если эпилепсия отмечалась и ранее, то с наступлением менопаузы частота приступов может не меняться, а может учащаться или снижаться. Каждый из вариантов наблюдается примерно в трети случаев. У женщин с высокой частотой приступов в анамнезе отмечается раннее наступление менопаузы. Длительность и тяжесть течения эпилепсии существенно не влияют на выраженность климактерического синдрома. Применяемая при лечении климактерических нарушений заместительная гормональная терапия может спровоцировать учащение приступов, а АЭП индукторы печеночных ферментов – снизить ее эффективность. В связи с этим при назначении терапии предпочтительно сочетание комбинированных эстроген-гестагенных препаратов с АЭП нового поколения [167].

Депрессивные нарушения у женщин наблюдаются чаще, чем у мужчин [98,107]. С депрессией ассоциируются тяжелые, частые приступы, правовисочный очаг при легких, левовисочный очаг при тяжелых депрессивных нарушениях, применение АЭП старого поколения, как в случае с ФБ. Помимо барбитуратов, депрессогенным эффектом обладает ТПМ при быстрой титрации. Выраженность депрессии коррелирует с длительностью эпилепсии. Отмечено, что наличие ФП без НС или наличие фокального начала при других типах приступов оказывает неблагоприятное влияние на эмоциональный фон в связи с переживаниями симптомов аффективного или вегетативного характера на фоне сохранного сознания [96]. Такие типы приступов способствуют более частому развитию стойких депрессивных нарушений в отличие от приступов, дебютирующих с нарушения сознания и амнезией всего происходящего. Ряд исследований отражают низкие показатели тревоги у пациенток с катамениальными формами эпилепсии. Это может

быть связано с антидепрессивными свойствами эстрогенов, уровень которых повышается в период менструации. Тесная связь приступов с перименструальным периодом также повышает предсказуемость времени их возникновения, что в определенной степени способствует снижению тревожности. [143].

У мужчин симптоматические формы эпилепсии встречаются чаще, чем у женщин. В большинстве случаев этиология ФСЭ связана с ЧМТ различной степени тяжести и наличием структурного дефекта. Фактором риска ЧМТ и провокатором приступов у мужчин чаще, чем у женщин выступает употребление алкоголя. Вне зависимости от формы эпилепсии у мужчин, по аналогии с женщинами, эпилептические приступы и структурные поражения височной доли приводят к дисфункции гипоталамо-гипофизарно-половой системы на всех уровнях. При этом гормональные нарушения характеризуются понижением уровня тестостерона и гиперпролактинемией. Это, в свою очередь, приводит к сексуальной дисфункции и репродуктивным нарушениям [162]. Нормализация половой функции в некоторых случаях может отмечаться после резекции «поврежденной» височной доли. Расстройство половой сферы может быть обусловлено приемом АЭП и усиливаться при коморбидных тревожно-депрессивных нарушениях. Понижать уровень тестостерона способны ферментиндуцирующие АЭП, которые, с одной стороны, повышают уровень его метаболизма, с другой – уровень связывающих их глобулинов [109]. И у мужчин, и у женщин АЭП, влияя на гормональную регуляцию, могут приводить к снижению плотности костной ткани [88,150]. Второй пик дебюта эпилепсии отмечается у лиц старше 50 лет, а после 70 лет показатели заболеваемости выше в 1,5–2 раза по сравнению с детским возрастом. Ведение пациентов среднего и пожилого возраста сопряжено с двумя важными аспектами: особенностями диагностики и дифференциальной диагностики и особенностями фармакотерапии эпилепсии, связанными с метаболизмом АЭП и комедикацией [173]. С точки зрения патоморфоза, можно выделить два термина характеризующих особенности течения заболевания в данной возрастной группе: «поздняя эпилепсия» с дебютом после 50 лет и «стареющая эпилепсия», когда пациент вошел в этот возраст с установленным до этого диагнозом. Патоморфоз в этих двух случаях может различаться, поскольку часто различаются причины, вызвавшие заболевание. Например, для «поздней эпилепсии» характерна высокая частота (до 38%) симптоматических форм, обусловленных перенесенными острыми цереброваскулярными нарушениями [103,134]. В группе «стареющей эпилепсии» криптогенные формы превалируют над симптоматическим. В редких случаях – менее чем у 2% пациентов с «поздней эпилепсией» – констатируется поздняя манифестация ГЭНЭ [16]. По этим и ряду других причин прогноз в отношении течения и эффективности терапии в каждом случае может существенно отличаться.

«Поздняя эпилепсия» ассоциируется с трудностями дифференциальной диагностики, поскольку в среднем и пожилом возрасте часто отмечаются состояния, при которых пароксизмы

имитируют эпилептические приступы [157]. Схожесть эпилептических приступов с пароксизмальными нарушениями сознания, нарушениями когнитивной сферы и двигательных функций у возрастных пациентов, нередко способствует как гипо-, так и гипердиагностике эпилепсии. Как правило, диагностические трудности возникают у больных с сопутствующими цереброваскулярными и кардиоваскулярными заболеваниями [102]. К гиподиагностике часто приводит неправильная трактовка проявлений ФП с НС, при которых икталных страх и тревогу могут расценить как сенильные психотические нарушения, а амбулаторные автоматизмы на фоне спутанного сознания – как эпизоды хронической ишемии ГМ или дементной спутанности. В ряде случаев за афазию принимают икталные речевые автоматизмы, а повторные статусы с заторможенностью поведенческих реакций могут принять за декомпенсацию хронической ишемии ГМ. Гипердиагностика в пожилом возрасте чаще всего связана с кардиогенными, синокаротидными, ортостатическими синкопе, а также с ТИА, которые могут проявляться изменением сознания, падением, афазией [140]. Эпизоды транзиторной амнезии, остановки речи, апраксии, агнозии, психомоторного возбуждения на фоне измененного сознания могут отмечаться при дисциркуляторных энцефалопатиях.

С увеличением возраста патоморфоз клинической картины эпилепсии характеризуется усилением выраженности когнитивных и психических расстройств, в особенности при неконтролируемых приступах [184]. В целом дебют после 29 лет ассоциируется с высоким риском формирования фармакорезистентности, но вместе с тем, «поздняя» в сравнении со «старейшей эпилепсией» характеризуется лучшим контролем. Атрофические процессы могут играть важную роль в эволюции заболевания наряду с другими повреждающими факторами. Подобно им атрофия может запустить процессы эпилептогенеза. Иногда, особенно при резистентном течении, наблюдается обратная картина, при которой углубление атрофии способствует снижению риска вторичной генерализации и частоты приступов. Частота приступов при «поздней эпилепсии», как правило, невысокая, а своевременная терапия дает хороший эффект, однако следует отметить, что ФП с НС и БТКП с ФД, в особенности у пожилых, могут отличаться более выраженными и длительными постприступными нарушениями.

АЭП пациентам среднего и пожилого возраста должны назначаться с учетом сопутствующей патологии, потенциала межлекарственного взаимодействия и возможных ПЭ [83]. Препараты не должны вызвать декомпенсацию имеющейся соматической патологии. Она может возникнуть в результате влияния АЭП на метаболизм других лекарственных средств. Частыми сопутствующими нарушениями у пожилых пациентов являются: дислипидемия, артериальная гипертензия, инсульт, заболевания сердца, сахарный диабет, психические заболевания, болезнь Паркинсона, нарушения функции печени и почек [61]. Побочные эффекты у них могут быть связаны с замедлением метаболизма АЭП в печени или выведения их почками. Для снижения

риска интоксикации применяется медленная титрация препаратов. У пожилых предпочтительна монотерапия эпилепсии препаратами нового поколения. Нередко эффективность отмечается при их применении в низких дозах [123]. При возможности необходимо учитывать положительный эффект АЭП в отношении сопутствующих заболеваний. Например, КБЗ оказывает благотворный эффект при биполярных расстройствах и тригеминальной невралгии, ВПА – при биполярных расстройствах и мигрени, ГБП – при нейропатической боли, ОКЗ – при биполярных расстройствах, ПГБ – при нейропатической боли и тревожных расстройствах, ЛТЖ – при биполярных расстройствах и депрессии, ТПМ – при ожирении и мигрени [135]. Уровнем доказательности А (эффективность доказана), для стартовой терапии фокальной эпилепсии у пожилых, обладает ЛТЖ и ГБП, уровнем С (эффективность возможна) – КБЗ, уровнем D (эффективность не исключена) – ТПМ и ВПА. Идеальным АЭП для пожилых пациентов является препарат, эффективно контролирующий приступы, с минимальным потенциалом межлекарственных взаимодействий, низким коэффициентом связывания с белками, не оказывающий влияние на ферментативную систему печени, не вызывающий декомпенсацию соматического статуса и побочных эффектов [78].

Интерес изучения патоморфоза эпилепсии в первую очередь обусловлен необходимостью поиска возможностей и методов, способных повлиять на его течение, с целью обеспечения высокого уровня жизни и социальной адаптации пациентов. Для того чтобы не допускать нежелательных сценариев и придать данному процессу благоприятное направление, необходимо определить факторы, влияющие на патоморфоз, а также выделить среди них те, которые являются курабельными. Это позволит выработать эффективные алгоритмы действий, направленных на формирование и поддержание положительных течений в клинической картине заболевания. Антиэпилептическая терапия является наиболее весомым внешним фактором клинко–нейрофизиологической эволюции картины эпилепсии. Вероятность успеха повышается при применении рациональных схем терапии с самого дебюта заболевания. С каждой новой попыткой эффективность лечения снижается, а риск формирования резистентного течения становится выше. В ряде случаев основа для формирования фармакорезистентности закладывается на этапе диагностики и стартовой терапии. Эффективное лечение эпилепсии возможно только в условиях полноценной информированности пациентов о природе заболевания, методах ее диагностики и принципах рациональной терапии. Информированность пациентов является одним из факторов, снижающих риск некомплаентного поведения. Профилактика и устранение побочных эффектов АЭП, а также коморбидных когнитивных и психических нарушений повышает возможности социальной адаптации пациентов. Изучению вышеизложенных аспектов патоморфоза фокальной эпилепсии у взрослых будет посвящен наш научный труд.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика пациентов

Для решения поставленных задач в исследование были включены 160 (100%) пациентов общей группы (ОГ), 65 (41%) мужчин (М) и 95 (59%) женщин (Ж) с фокальными формами эпилепсии (ФЭНЭ, ФСЭ). Отбор пациентов проводился на базе консультативно-диагностического центра и неврологического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им М.Ф. Владимирского.

В исследование включались больные в возрасте старше 18 лет с длительно текущей эпилепсией, у которых диагноз ФЭНЭ или ФСЭ был достоверно подтвержден клиническими и инструментальными методами обследования в рамках текущего исследования. Пациенты были разделены на возрастные группы: 18–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69, 70 лет и старше. Кроме этого, согласно стандартам ВОЗ, молодыми считались пациенты в группе 18–44 лет, среднего возраста – 45–59 лет, пожилыми – 60–74 лет, старческого возраста – 74–89 лет, долгожителями – 90 лет и старше.

В исследование не включались пациенты моложе 18 лет, больные с единственным эпилептическим приступом на момент осмотра, с острыми симптоматическими приступами, а также те, у которых симптомокомплекс заболевания не соответствовал вышеперечисленным формам фокальной эпилепсии. Это пациенты с генерализованными, комбинированными генерализованными и фокальными, а также неуточненными формами эпилепсии по классификации МПЭЛ 2017 года.

Возраст пациентов ОГ на момент обследования составлял от 18 до 78 лет, в среднем $39,9 \pm 14,5$ лет, возраст М от 18 до 78 лет, в среднем $40,1 \pm 14,8$ год, возраст Ж от 18 до 78 лет, в среднем $39,7 \pm 14,4$ лет. При этом 141 (88,1%) из них, 56 (86,2%) М и 85 (89,5%) Ж были в трудоспособном возрасте – от 18 до 60 лет (Таблица 4).

Таблица 4 – Распределение пациентов по полу и возрасту в ОГ, у М и Ж (n=160)

<i>Возраст на момент исследования (лет)</i>	<i>ОГ, n = 160</i>	<i>М, n = 65</i>	<i>Ж, n = 95</i>
18–44	104 (65%)	40 (61,6%)	64 (67,4%)
45–59	37 (23,1%)	16 (24,6%)	21 (22,1%)
60–74	16 (10%)	8 (12,3%)	8 (8,4%)
75–89	3 (1,9%)	1 (1,5%)	2 (2,1%)
90 и старше	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Возраст дебюта эпилепсии в ОГ колебался от 1 до 72 лет, в среднем $26,8 \pm 14,5$ лет, у М от 2 до 71 года, в среднем $29,6 \pm 17,6$ лет, у Ж от 1 до 72 лет, в среднем $24,8 \pm 16,3$ лет. Дебют эпилепсии

лепсии в первые два десятилетия отмечался у 65 (40,6%) пациентов ОГ, 22 (33,9%) М и 43 (45,3%) Ж. Заболеваемость до 10-летнего возраста преобладала у Ж, без значимых различий ($p = 0,162$, критерий Хи-квадрат), а в период с 40 до 49 лет статистически значимо чаще у М ($p = 0,033$, критерий Хи-квадрат). В большинстве случаев, у 101 (63,1%) пациента ОГ, 36 (55,4%) М и 65 (68,4%) Ж, эпилепсия дебютировала до 30-летнего возраста ($p < 0,001$, критерий Хи-квадрат), Таблица 5.

Таблица 5 – Возраст дебюта эпилепсии в ОГ, у М и Ж ($n = 160$)

<i>Возраст на момент дебюта (лет)</i>	<i>ОГ, n = 160</i>	<i>М, n = 65</i>	<i>Ж, n = 95</i>
до 2	1 (0,6%)	0 (0%)	1 (1,1%)
2–9	24 (15%)	7 (10,8%)	17 (17,9%)
10–19	40 (25%)	15 (23,1%)	25 (26,3%)
20–29	36 (22,5%)	14 (21,5%)	22 (23,1%)
30–39	22 (13,8%)	9 (13,8%)	13 (13,7%)
40–49	17 (10,6%)	11 (16,9%)	6 (6,3%)
50–59	11 (6,9%)	4 (6,2%)	7 (7,4%)
60–69	7 (4,4%)	4 (6,2%)	3 (3,1%)
70 и старше	2 (1,2%)	1 (1,5%)	1 (1,1%)

Длительность течения эпилепсии в ОГ составляла от 1 до 53 лет, в среднем $13,3 \pm 12,1$ лет, у М от 1 до 39 лет, в среднем $10,6 \pm 9,4$ лет, у Ж от 1 года до 53 лет, в среднем $15,1 \pm 13,4$ лет. У 72,5% пациентов заболевание длилось более 5 лет, а у 49,4% – более 10 лет. В группе со стажем заболевания более 25 лет чаще встречались женщины – 7,7% М и 21% Ж ($p = 0,023$, критерий Хи-квадрат), Таблица 6.

Таблица 6 – Длительность течения эпилепсии в ОГ, у М и Ж ($n = 160$)

<i>Длительность (лет)</i>	<i>ОГ, n = 160</i>	<i>М, n = 65</i>	<i>Ж, n = 95</i>
до 5	44 (27,5%)	21 (32,3%)	23 (24,2%)
5–9	37 (23,1%)	15 (23,1%)	22 (23,2%)
10–14	13 (8,1%)	5 (7,7%)	8 (8,4%)
15–19	22 (13,7%)	11 (16,9%)	11 (11,6%)
20–24	19 (11,9%)	8 (12,3%)	11 (11,6%)
25–29	10 (6,3%)	2 (3,1%)	8 (8,4%)
30 и более	15 (9,4%)	3 (4,6%)	12 (12,6%)

Высшее или неоконченное высшее образование было у 57 (35,6%) пациентов ОГ, 18 (27,7%) М и 39 (41%) Ж, среднее специальное – у 65 (40,6%) пациентов ОГ, 27 (41,5%) М и 38 (40%) Ж, среднее – у 38 (23,8%) пациентов ОГ, 20 (30,1%) М и 18 (18,9%) Ж. В семейном союзе состояло 96 (60%) пациентов ОГ, 36 (55,4%) М и 60 (63,1%) Ж. У 96 (60%) пациентов ОГ имеются дети, причем у 43 (26,9%) из них больше 1 ребенка. Трудовой деятельностью или получением образования на момент первичного осмотра были заняты лишь 65 (40,6%) человек ОГ, 23 (35,4%) М и 42 (44,2%) Ж. Остальные не могли найти работу или учиться из-за наличия у них эпилептических приступов.

2.2. Методы исследования

Клинико-неврологическое обследование проводилось всем пациентам по общепринятой методике и включало сбор анамнеза, оценку соматического и неврологического статуса. Сбор анамнестических данных проводился по структурированному опроснику, который содержал широкий круг вопросов о течении эпилепсии (возраст дебюта, своевременность диагностики, длительность заболевания, перинатальный анамнез, этиологические факторы, клинические проявления приступов и развитие их в динамике, провоцирующие факторы, особенности течения эпилепсии у женщин и возрастных пациентов, сопутствующие нарушения и комедикация, факторы социальной адаптации, особенности терапии с момента дебюта, побочные и парадоксальные эффекты АЭП, факторы комплаентности, см. Приложение А). Анализу подвергались данные медицинской документации, отражающие предыдущие периоды наблюдения за пациентом. Оценка соматического и неврологического статуса проводилась по стандартной схеме, с целью выявления общемозговых и очаговых неврологических симптомов, а также сопутствующих нарушений. Для оценки когнитивного статуса применялись шкалы «MMSE» и «FAB». Тяжесть приступов оценивалась по «Госпитальной шкале тяжести приступов NHS3», уровень тревоги и депрессии по «Госпитальной шкале HADS». Оценка качества жизни проводилась по шкале «Качество жизни при эпилепсии QOLIE-31». Все вышеизложенные шкалы и опросник отражены в разделе «Приложения», тестирование по ним проводилось дважды, при первичном осмотре и в динамике (в среднем через 12 месяцев). Лабораторный мониторинг включал в себя общий и биохимический анализ крови, с обязательным определением уровня гемоглобина, тромбоцитов, АЛТ, АСТ (применялся для выявления и профилактики гематологических и гепатологических осложнений терапии) у всех пациентов, а также определение уровня концентрации АЭП в плазме крови по показаниям. Инструментальные методы исследования включали проведение пациентам ЭЭГ и/или ЭЭГ-видеомониторинга, МРТ или РКТ-исследования, или анализ имеющихся актуальных результатов. ЭЭГ-исследование проводилось по стандартной методике (проведение проб с открыванием/закрыванием глаз, ритмическая прерывистая фотостимуляция

с частотой 4 Гц, 6 Гц, 8 Гц, 10 Гц, 12 Гц, 16 Гц и 20 Гц, гипервентиляция в течение 5 минут) с использованием комплекса для анализа биопотенциалов мозга 16-канального электроэнцефалографа – регистратора «Нейроскоп-416», НПФ «Биола», Россия. Длительность записи при исследовании составляла не менее 20 минут. ЭЭГ-видеомониторинг с регистрацией ЭЭГ сна и бодрствования синхронно с видеозаписью поведения пациента в режиме реального времени, в сочетании с пробами, проводимыми при рутинной ЭЭГ, назначался при неинформативности последней. МРТ и РКТ проводилась/оценивалась для выявления структурных изменений ГМ и оценки степени их эпилептогенности. РКТ применялась при противопоказаниях к проведению МРТ (наличие магнитных имплантов в организме, кардиостимулятора), а также в случаях, когда имела преимущество перед последней (при высокоплотных кальцинированных дефектах ГМ), с помощью спирального рентгеновского компьютерного томографа фирмы Siemens AG, Medical Solutions, Германия. В остальных случаях применялся метод МРТ с использованием аппаратов с высоким напряжением магнитного поля 1,5 Тл фирмы General Electric Optima MR450w., США и 3 Тл фирмы Philips Medical System Nederland B.V., Нидерланды.

Все вышеизложенные методы исследования и полученные с их помощью результаты, требовались для подтверждения диагноза и классификации эпилепсии у пациента. В работе использовалась новая классификация эпилепсий и эпилептических приступов 2017 г., предложенная МПЭЛ.

Признаками, роль которых изучалась при проведении исследования, были: пол, возраст пациентов, возраст дебюта эпилепсии, качество и своевременность первичной диагностики, длительность течения заболевания, форма эпилепсии, количество, тип и частота приступов, распределение приступов во времени суток, провоцирующие факторы, наличие ИП, эпилепсия в роду, уровень тревоги и депрессии, когнитивный статус, сопутствующие соматические нарушения, результаты лабораторных и инструментальных исследований (ЭЭГ, МРТ), характер, рациональность и количество предшествовавших попыток терапии, используемые АЭП и схемы терапии, комплаентность и др. Признаки подразделялись на качественные и количественные. Основными вариантами патоморфоза эпилепсии, которые изучались в рамках исследования были: возникновение новых типов, изменение частоты и тяжести приступов, смена приуроченности приступов ко времени суток, серийное и статусное течение приступов, возникновение ремиссии и рецидив после длительной ремиссии, аггравация эпилепсии и возникновение ПЭ, развитие фармакорезистентности, возникновение когнитивных и тревожно-депрессивных нарушений. На основе длительного катамнестического наблюдения оценивалась динамика качества жизни. Исследование являлось ретроспективно-проспективным, лонгитюдным.

После первичного осмотра всем пациентам по современным стандартам назначалась впервые или корректировалась существующая терапия. Для лечения использовались базовые

(ВПА, КБЗ) и нового поколения (ЛЕВ, ТПМ, ЗНС, ОКЗ, ЛТЖ, ЛСМ, ПЕР, БВЦ) антиэпилептические препараты. При осмотре в динамике, в среднем через 12 месяцев проводилась повторная оценка клинико-неврологических изменений, результатов лабораторных, инструментальных исследований, результатов тестирования по шкалам MMSE, FAB, NHS3, HADS, QOLIE-31, эффективности лечения. Объективный контроль эффективности терапевтических мероприятий проводился на основании данных анамнеза и дневника приступов, ведение которого было рекомендовано всем пациентам. Образец дневника приступов предполагал необходимость внесения данных не только о наличии приступов, но и о режиме дозирования, и факте приема АЭП, что позволяло контролировать комплаентность пациентов. В случае снижения частоты приступов менее чем на 50%, терапия считалась неэффективной, при уменьшении количества приступов более чем на 50%, отмечался значимый эффект, при полном контроле над приступами, лечение считалось эффективным, а при отсутствии приступов в течение 12 месяцев и более, констатировалась ремиссия. Катамнез был изучен/отслежен в течение работы у всех пациентов с момента дебюта заболевания до окончания исследования. Период, подвергшийся анализу, составил от 1 до 53 лет.

Пациенты наблюдались амбулаторно в течение 36 месяцев. Минимальное количество визитов: первичный осмотр и повторный осмотр в среднем через 12 месяцев (с тестированием по вышеизложенным шкалам) для оценки изменений в динамике. При необходимости (сбор анамнеза, оценка состояния, коррекция терапии, анализ результатов плановых исследований и др.) пациентам обеспечивалось большее количество консультаций. Все полученные данные систематизировались и архивировались в виде формализованной истории болезни и рабочей таблицы на бумажных и электронных носителях.

2.3. Статистическая обработка данных

Статистический анализ выполняли в программе IBM SPSS Statistics v 25.0 (IBM corp., USA). Для количественных данных рассчитывали средние арифметические значения и стандартные отклонения, либо медиану и квартили в случае отличия распределения от нормального. Нормальность распределения оценивали с помощью построения гистограмм и критерия Шапиро – Уилка. Для качественных данных рассчитывали абсолютные и относительные частоты. Сравнение количественных признаков в двух группах проводили с помощью критерия Манна – Уитни, в трёх и более группах – с помощью критерия Крускала – Уоллиса. Сравнение качественных данных в двух и более группах проводили с помощью критериев Хи-квадрат и точного критерия Фишера. Оценку количественных данных в связанных выборках (результаты до и после лечения) проводили с помощью критерия Вилкоксона. Для сравнения качественных данных в связанных выборках применяли Q-критерий Кокрена и критерий Мак-Немара. Для оцен-

ки влияния качественных и количественных признаков на качественные бинарные признаки проводили построение однофакторных моделей логистической регрессии, рассчитывали отношения шансов (ОШ) и 95% двусторонние доверительные интервалы для них. Для оценки корреляции между количественными/порядковыми признаками применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R_s). Оценку влияния качественного бинарного признака на количественный проводили с помощью критерия Манна – Уитни. Статистически значимым был установлен уровень вероятности ошибки первого рода менее 5% ($p < 0,05$).

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Клиническая характеристика пациентов

Среди пациентов были 65 (41%) мужчин (М) и 95 (59%) женщин (Ж) с диагнозом фокальная эпилепсия (ФЭНЭ и ФСЭ). Возраст пациентов колебался от 18 до 78 лет, в среднем $39,9 \pm 14,5$ лет, у М от 18 до 78, в среднем $40,1 \pm 14,8$, у Ж от 18 до 78, в среднем $39,7 \pm 14,4$ лет на момент начала исследования. Возрастной и половой состав исследуемых пациентов с ФЭНЭ и ФСЭ представлен в Таблице 7.

Таблица 7 – Возраст пациентов с ФЭНЭ и ФСЭ (n = 160)

Возраст	ФЭНЭ n = 86	М (ФЭНЭ) n = 27	Ж (ФЭНЭ) n = 59	ФСЭ n = 74	М (ФСЭ) n = 38	Ж (ФСЭ) n = 36
18–44 лет	53 (61,6%)	13 (48,2%)	40 (67,8%)	51 (68,9%)	27 (71,1%)	24 (66,7%)
45–59 лет	23 (26,7%)	9 (33,3%)	14 (23,7%)	14 (18,9%)	7 (18,4%)	7 (19,4%)
60–74 лет	9 (10,5%)	4 (14,8%)	5 (8,5%)	7 (9,5%)	4 (10,5%)	3 (8,3%)
75–89 лет	1 (1,2%)	1 (3,7%)	0 (0%)	2 (2,7%)	0 (0%)	2 (5,6%)
90 лет и старше	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0(0%)

У 50% пациентов с ФЭНЭ, 40,7% М и 54,3% Ж, а также у 48,7% пациентов с ФСЭ, 47,4% М и 50% Ж, длительность заболевания составляла более 10 лет (Таблица 8).

Таблица 8 – Длительность течения эпилепсии у пациентов с ФЭНЭ и ФСЭ (n = 160)

Длительность	ФЭНЭ n = 86	М (ФЭНЭ) n = 27	Ж (ФЭНЭ) n = 59	ФСЭ n = 74	М (ФСЭ) n = 38	Ж (ФСЭ) n = 36
до 5 лет	24 (27,9%)	10 (37%)	14 (23,7%)	20 (27%)	11 (28,9%)	9 (25%)
5–9 лет	19 (22,1%)	6 (22,2%)	13 (22%)	18 (24,3%)	9 (23,7%)	9 (25%)
10–14 лет	6 (7%)	2 (7,4%)	4 (6,8%)	7 (9,5%)	3 (7,9%)	4 (11,1%)
15–19 лет	11 (12,8%)	3 (11,1%)	8 (13,6%)	11 (14,9%)	8 (21,1%)	3 (8,3%)
20–24 лет	10 (11,6%)	5 (18,5%)	5 (8,5%)	9 (12,1%)	3 (7,9%)	6 (16,7%)
25–29 лет	8 (9,3%)	1 (3,7%)	7 (11,8%)	2 (2,7%)	1 (2,6%)	1 (2,8%)
30 лет и более	8 (9,3%)	0 (0%)	8 (13,6%)	7 (9,5%)	3 (7,9%)	4 (11,1%)

Дебют и ФЭНЭ, и ФСЭ в группе исследования наиболее часто приходился на второе десятилетие жизни, составляя в 24,4% и 25,7% случаев соответственно. На первые три десятилетия жизни приходилось 65,1% дебютов ФЭНЭ и 60,8% ФСЭ (Таблица 9).

Наибольшая частота дебюта ФЭНЭ у М приходилась на возраст 40–49 лет, а ФСЭ на возраст 10–19 лет. У мужчин старше 60 лет дебют ФЭНЭ отмечался чаще, чем дебют ФСЭ. Дебют

и ФЭНЭ, и ФСЭ у Ж, чаще всего приходился на возраст 10–19 лет. В первые 30 лет жизни ФЭНЭ у Ж дебютировала чаще, чем ФСЭ, но без значимых различий ($p = 0,099$, критерий Хи-квадрат). Данная закономерность прослеживалась и отдельно по первым трем десятилетиям. Начиная с 30-летнего возраста частота дебютов ФСЭ у Ж преобладала над частотой дебютов ФЭНЭ, в некоторые возрастные периоды более чем в 2 раза, однако также без достоверных различий (Таблица 9).

Дебют ФЭНЭ у Ж в первые два десятилетия жизни, отмечался статистически значимо чаще, чем у М, в 49,1% и 25,9% случаев соответственно ($p = 0,043$, критерий Хи-квадрат). Начиная с четвертого десятилетия и далее наблюдалась обратная тенденция. В этот возрастной период дебют ФЭНЭ у М встречался достоверно чаще, чем у Ж, в 55,5% и 25,5% случаев соответственно ($p = 0,007$, критерий Хи-квадрат). Частота дебюта ФСЭ у М и Ж в разные возрастные периоды в целом отличалась несущественно, несколько преобладая у М в возрастном периоде 10–19, 20–29, 40–49 лет, а у Ж в возрастном периоде до 10, 30–39, 50–59, 60–69, 70 и старше лет (Таблица 9).

Таблица 9 – Возраст дебюта у пациентов с ФЭНЭ и ФСЭ ($n = 160$)

<i>Возраст дебюта</i>	<i>ФЭНЭ</i> <i>n = 86</i>	<i>М (ФЭНЭ)</i> <i>n = 27</i>	<i>Ж (ФЭНЭ)</i> <i>n = 59</i>	<i>ФСЭ</i> <i>n = 74</i>	<i>М (ФСЭ)</i> <i>n = 38</i>	<i>Ж (ФСЭ)</i> <i>n = 36</i>
до 2 лет	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,4%)	0 (0%)	1 (2,8%)
2–9 лет	15 (17,4%)	3 (11,1%)	12 (20,3%)	9 (12,1%)	4 (10,5%)	5 (13,9%)
10–19 лет	21 (24,4%)	4 (14,8%)	17 (28,8%)	19 (25,7%)	11 (28,9%)	8 (22,2%)
20–29 лет	20 (23,3%)	5 (18,5%)	15 (25,4%)	16 (21,6%)	9 (23,7%)	7 (19,5%)
30–39 лет	11 (12,8%)	4 (14,8%)	7 (11,9%)	11 (14,9%)	5 (13,2%)	6 (16,7%)
40–49 лет	9 (10,5%)	6 (22,2%)	3 (5,1%)	8 (10,8%)	5 (13,2%)	3 (8,3%)
50–59 лет	4 (4,7%)	1 (3,7%)	3 (5,1%)	7 (9,5%)	3 (7,9%)	4 (11,1%)
60–69 лет	5 (5,8%)	3 (11,1%)	2 (3,4%)	2 (2,7%)	1 (2,6%)	1 (2,8%)
70 и старше	1 (1,2%)	1 (3,7%)	0 (0%)	1 (1,4%)	0 (0%)	1 (2,8%)

Своевременная диагностика эпилепсии была проведена лишь у 91 (56,9%) исследуемого из ОГ, 42 (64,6%) М и 49 (51,6%) Ж. Несвоевременное выявление заболевания было отмечено в анамнезе у 69 (43,1%) пациентов ОГ, 23 (35,4%) М и 46 (48,4%) Ж. Различие между полами может быть связано с тем, что у М чаще, чем у Ж эпилепсия дебютировала с БТКП с ФД, природа которых эффективнее распознается, как самим пациентом, так и первичным медицинским звеном, а характерными приступами дебюта у Ж, были ФП с НС и ФП без НС ($p = 0,02$, критерий Хи-квадрат), которые нередко ошибочно относили к неэпилептическим проявлениям при раз-

личных состояниях, связанных с дисфункцией вегетативной нервной системы, перестройкой в период пубертата, перименопаузальными нарушениями и когнитивными нарушениями у пожилых (Таблица 10).

Таблица 10 – Приступ дебюта у пациентов в ОГ, у М и Ж (n = 160)

<i>Приступ дебюта</i>	<i>ОГ, n = 160</i>	<i>М, n = 65</i>	<i>Ж, n = 95</i>
БТКП с ФД	108 (67,5%)	52 (80%)	56 (59%)
ФП с НС	25 (15,6%)	6 (9,2%)	19 (20%)
ФП без НС	27 (16,9%)	7 (10,8%)	20 (21%)

Эпилепсия в роду была выявлена у 12 (7,5%) пациентов ОГ, без существенной разницы у М и Ж ($p = 0,939$, критерий Хи-квадрат). Отягощенный перинатальный анамнез отмечался в 24 (15%) случаях в ОГ, у Ж чаще, чем у М, однако также без статистически значимых различий ($p = 0,09$, критерий Хи-квадрат). Фебрильные приступы в анамнезе отмечались в 12 (7,5%) случаях в ОГ, незначительно чаще у М ($p = 0,492$, критерий Хи-квадрат), Таблица 11.

Таблица 11 – Факторы риска развития эпилепсии у пациентов в ОГ, у М и Ж (n = 160)

<i>Фактор</i>	<i>ОГ, n = 160</i>	<i>М, n = 65</i>	<i>Ж, n = 95</i>
Эпилепсия в роду	12 (7,5%)	5 (7,7%)	7 (7,4%)
Перинатальная отягощенность	24 (15%)	6 (9,2%)	18 (19%)
Фебрильные приступы	12 (7,5%)	6 (9,2%)	6 (6,3%)

Диагноз ФЭНЭ был установлен у 86 (53,8%), а ФСЭ у 74 (46,2%) пациентов ОГ. Структура фокальных эпилепсий у М и Ж имела значительные различия. У М чаще диагностировалась ФСЭ – в 58,5%, у Ж ФЭНЭ – в 62,1% случаев ($p = 0,015$, точный критерий Фишера), Таблица 12.

Таблица 12 – Структура фокальных эпилепсий в ОГ, у М и Ж (n = 160)

<i>Форма эпилепсии</i>	<i>ОГ, n = 160</i>	<i>М, n = 65</i>	<i>Ж, n = 95</i>
ФЭНЭ	86 (53,8%)	27 (41,5%)	59 (62,1%)
ФСЭ	74 (46,2%)	38 (58,5%)	36 (37,9%)

Всестороннее обследование позволило выявить локализационную форму фокальной эпилепсии у большинства пациентов. За основу брались клинические характеристики начальных проявлений приступов, данные ЭЭГ и нейровизуализации. При сопоставлении результатов определялась наиболее вероятная локализация эпилептогенного очага. Чаще всего, в 50% случаев, в группе исследуемых была выявлена височная форма эпилепсии. Вторая по частоте

встречаемости, около 27%, была лобная форма эпилепсии. И в том, и в другом случае среди М и Ж существенных различий не было (лобная: $p = 0,756$, критерий Хи-квадрат, височная: $p = 0,63$, критерий Хи-квадрат). Затылочная форма эпилепсии была выявлена в 6,3%, а теменная в 3,1%, при этом у Ж данные формы были выявлены чаще, чем у М, но также без статистически значимой разницы (теменная: $p = 0,649$, точный критерий Фишера; затылочная: $p = 0,766$, критерий Хи-квадрат). Случаи, когда не выявлялись достоверные признаки инициации разряда из какой-либо конкретной области коры ГМ, или данные клинической картины, ЭЭГ и нейровизуализации противоречили друг другу, были выделены отдельно и составили 13,8% в ОГ, 18,5% у М и 10,5% у Ж (Рисунок 1).

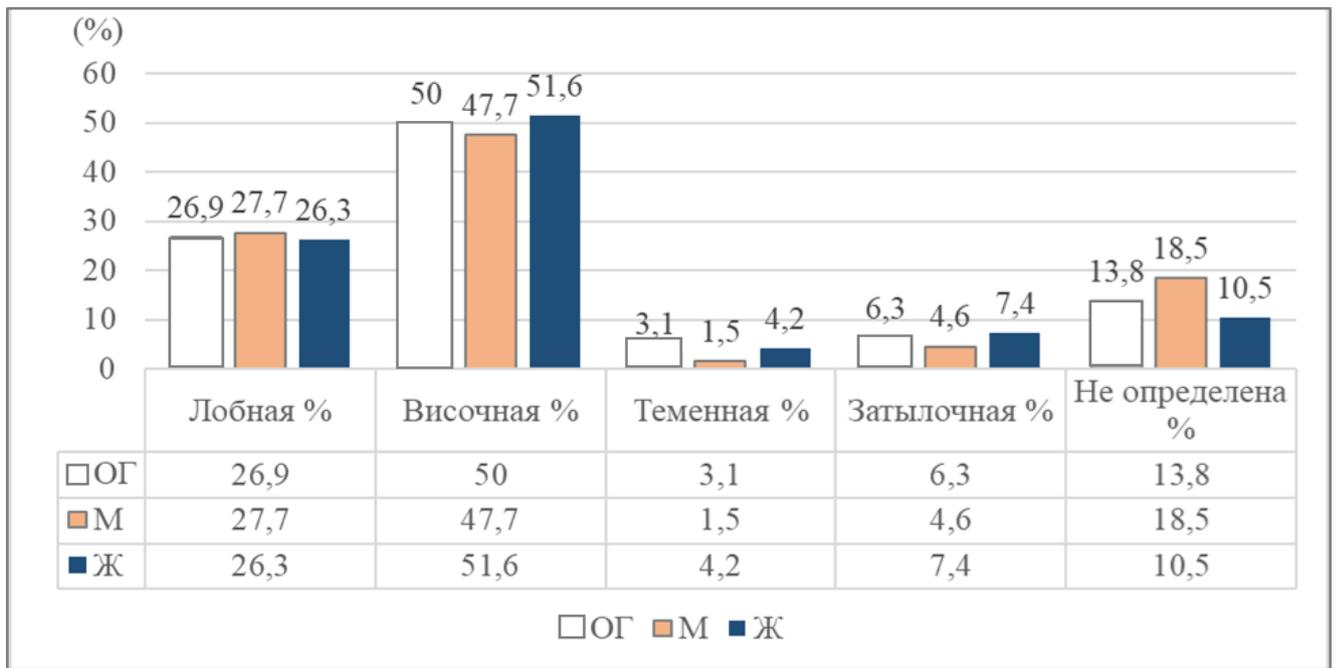


Рисунок 1 – Форма эпилепсии по локализации эпилептогенного очага в ОГ (n = 160), у М (n = 65) и Ж (n = 95)

Клинико-anamнестические и данные инструментальных исследований позволили у 46,2 % пациентов выявить причины дебюта эпилепсии, у остальных 53,8% этиологию заболевания установить не удалось. Наиболее частой причиной эпилепсии, в 10,6% случаев в ОГ, у 15,4% М и 7,4% Ж, была ЧМТ. Следующей по частоте были ишемический инсульт, в 8,1% случаев ОГ, у 9,2% М и 7,4% Ж, и склероз гиппокампа, в 5,6% случаев ОГ, у 9,2% М и 3,1% Ж. Врожденные аномалии развития коры и аномалии развития сосудов ГМ стали причиной дебюта заболевания у 3,1% пациентов ОГ в обоих случаях, однако у М данные этиологические факторы, как и склероз гиппокампа выявлялись в 2 и более раза чаще, чем у Ж. В 2,5% случаев в ОГ причиной начала эпилепсии были демиелинизирующие процессы, причем у Ж в 2 раза чаще, чем у М, в 3,1% и 1,5% случаев соответственно. Несмотря на некоторую разницу, статистически значимых

различий между М и Ж в отношении этиологии фокальных форм эпилепсии выявлено не было ($p > 0,05$, критерий Хи-квадрат), Таблица 13.

Таблица 13 – Этиология фокальных форм эпилепсии в ОГ, у М и Ж (n = 160)

<i>Этиология</i>	<i>ОГ, n = 160</i>	<i>М, n = 65</i>	<i>Ж, n = 95</i>
ЧМТ	17 (10,6%)	10 (15,4%)	7 (7,4%)
ИИ	13 (8,1%)	6 (9,2%)	7 (7,4%)
ГИ	3 (1,9%)	1 (1,5%)	2 (2,1%)
НИ	7 (4,4%)	3 (4,6%)	4 (4,2%)
ПСП	6 (3,8%)	3 (4,6%)	3 (3,1%)
СГ	9 (5,6%)	6 (9,2%)	3 (3,1%)
О	5 (3,1%)	2 (3,1%)	3 (3,1%)
АРК	5 (3,1%)	3 (4,6%)	2 (2,1%)
АРС	5 (3,1%)	4 (6,2%)	1 (1,1%)
ДЗ	4 (2,5%)	1 (1,5%)	3 (3,1%)
Не выявлена	86 (53,8%)	26 (40,1%)	60 (63,2%)

Около 95% пациентов ОГ, М и Ж имели в анамнезе приступы с нарушением сознания. Изолированные БТКП с ФД встречались в 25,6% случаев в ОГ, у 32,3% М и 21% Ж, а в комбинации с другими типами приступов, в 83,8% случаев в ОГ, у 87,7% М и 81,1% Ж. ФП с НС изолированно отмечались у 6,3% пациентов ОГ, 7,7% М и 5,3% Ж, а в сочетании с другими типами приступов, у 57% пациентов ОГ, 46,2% М и 64,3% Ж. Изолированные ФП без НС встречались в 5% случаев в ОГ, 4,6% М и 5% Ж, а в комбинации с другими типами приступов в 41,9% случаев в ОГ, у 41,5% М и 42,2% Ж. Наиболее частой комбинацией приступов была комбинация из БТКП с ФД+ФП с НС, в 26,3% случаев ОГ, у 18,5% М и 31,6% Ж. Реже всего отмечалось сочетание ФП с НС+ФП без НС, в 5% случаев ОГ, ни в одном случае у М и у 8,4% Ж. Примерно у 20% пациентов ОГ, М и Ж в анамнезе были выявлены все три типа приступов (Таблица 14).

БТКП с ФД изолированные и в комбинации с другими типами приступов отмечались в анамнезе в 86,1% случаев при ФЭНЭ и в 81,1% случаев при ФСЭ. Соответственно, ФП с НС в 61,6% и 51,5%, ФП без НС в 44,2% и 39,3% случаев. Сочетание всех трех типов приступов в 23,3% случаев выявлялось при ФЭНЭ и в 14,9% случаев при ФСЭ. Для клинической картины ФЭНЭ более характерным было наличие в анамнезе комбинаций приступов, в 68,6% случаев, в то время как при ФСЭ данный показатель составлял 56,9%. Изолированное течение по всем типам приступов преобладало при ФСЭ (Таблица 15).

Таблица 14 – Типы приступов в анамнезе в ОГ, у М и Ж (n = 160)

<i>Тип приступов</i>	<i>ОГ, n = 160</i>	<i>М, n = 65</i>	<i>Ж, n = 95</i>
БТКП с ФД	41 (25,6%)	21 (32,3%)	20 (21%)
ФП с НС	10 (6,3%)	5 (7,7%)	5 (5,3%)
ФП без НС	8 (5%)	3 (4,6%)	5 (5,3%)
БТКП с ФД + ФП с НС	42 (26,3%)	12 (18,5%)	30 (31,6%)
БТКП с ФД + ФП без НС	20 (12,5%)	11 (16,9%)	9 (9,5%)
БТКП с ФД + ФП с НС + ФП без НС	31 (19,4%)	13 (20%)	18 (19%)
ФП с НС + ФП без НС	8 (5%)	0 (0%)	8 (8,4%)

Таблица 15 – Типы приступов в анамнезе при ФЭНЭ и ФСЭ (n = 160)

<i>Тип приступов</i>	<i>ФЭНЭ, n = 86</i>	<i>ФСЭ, n = 74</i>
БТКП с ФД	20 (23,3%)	21 (28,3%)
ФП с НС	5 (5,8%)	5 (6,8%)
ФП без НС	2 (2,3%)	6 (8,1%)
БТКП с ФД + ФП с НС	23 (26,7%)	19 (25,7%)
БТКП с ФД + ФП без НС	11 (12,8%)	9 (12,2%)
БТКП с ФД + ФП с НС + ФП без НС	20 (23,3%)	11 (14,9%)
ФП с НС + ФП без НС	5 (5,8%)	3 (4,1%)

На момент первичного осмотра БТКП с ФД в возрасте 18–29 лет наблюдались у 53,4%, 30–39 лет – у 63,8%, 40–49 лет – у 62,9%, 50–59 лет – у 60%, 60–69 лет – у 60%, 70 лет и старше – у 25% пациентов. ФП с НС в возрасте 18–29 лет отмечались у 46,7%, 30–39 лет – у 43,3%, 40–49 лет – у 37%, 50–59 лет – у 52%, 60–69 лет – у 53,4%, 70 лет и старше – у 50% больных. ФП без НС в возрасте 18–29 лет были выявлены у 44,5%, 30–39 лет – у 29,7%, 40–49 лет – у 25,9%, 50–59 лет – у 48%, 60–69 лет – у 20,1%, 70 лет и старше – у 25% пациентов. Изолированные БТКП с ФД чаще всего, в 40,7% случаев, наблюдались у больных в возрасте 40–49 лет, изолированные ФП с НС – в возрасте 70 лет и старше, изолированные ФП без НС – в возрасте 50–59 лет (Таблица 16).

Таблица 16 – Типы приступов на момент осмотра в разных возрастных группах (n = 160)

Тип приступов	Возраст (лет)					
	18–29 n = 45	30–39 n = 44	40–49 n = 27	50–59 n = 25	60–69 n = 15	70 и старше n = 4
БТКП с ФД	7 (15,6%)	12 (27,3%)	11 (40,7%)	6 (24%)	5 (33,3%)	1 (25%)
ФП с НС	5 (11,1%)	4 (9,1%)	5 (18,5%)	4 (16%)	3 (20%)	1 (25%)
ФП без НС	8 (17,8%)	2 (4,6%)	1 (3,7%)	5 (20%)	1 (6,7%)	0 (0%)
БТКП с ФД + ФП с НС	8 (17,8%)	9 (20,5%)	1 (3,7%)	3 (12%)	3 (20%)	0 (0%)
БТКП с ФД + ФП без НС	4 (8,9%)	5 (11,4%)	2 (7,4%)	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)
БТКП с ФД + ФП с НС + ФП без НС	5 (11,1%)	2 (4,6%)	3 (11,1%)	5 (20%)	1 (6,7%)	0 (0%)
ФП с НС + ФП без НС	3 (6,7%)	4 (9,1%)	1 (3,7%)	1 (4%)	1 (6,7%)	1 (25%)
Ремиссия	5 (11,1%)	6 (13,6%)	3 (11,1%)	0 (0%)	1 (6,7%)	1 (25%)

У 76,9% пациентов ОГ, 73,8% М и 79% Ж, отмечалось фокальное начало перед приступом в виде «ауры», без значимых различий между полами ($p = 0,966$, критерий Хи-квадрат). В 11,9% случаев в ОГ, у 18,5% М и 7,3% Ж, отмечался моторный дебют приступов, причем статистически значимо чаще у М ($p = 0,033$, критерий Хи-квадрат), Таблица 17.

Таблица 17 – Наличие ауры/моторного дебюта перед приступом в анамнезе в ОГ, у М и Ж (n = 160)

Вариант	ОГ, n = 160	М, n = 65	Ж, n = 95
Фокальное начало в виде «ауры»	123 (76,9%)	48 (73,8%)	75 (79%)
Моторный дебют приступов	19 (11,9%)	12 (18,5%)	7 (7,3%)

При ФЭНЭ в 76,8% случаев отмечалось фокальное начало перед приступами в виде «ауры», а в 5,8% случаев моторный дебют. При ФСЭ данные показатели составили 77% и 18,9% случаев соответственно. Таким образом, моторный дебют приступов примерно в 3 раза чаще отмечался у пациентов с ФСЭ ($p = 0,011$, критерий Хи-квадрат). Частота случаев с наличием «ауры» перед приступами при ФЭНЭ и ФСЭ, существенно не различалась ($p = 0,967$, критерий Хи-квадрат), Таблица 18.

Таблица 18 – Наличие ауры/моторного дебюта приступов при ФЭНЭ и ФСЭ (n = 160)

Вариант	ФЭНЭ, n = 86	ФСЭ, n = 74
Фокальное начало в виде «ауры»	66 (76,8%)	57 (77%)
Моторный дебют приступов	5 (5,8%)	14 (18,9%)

У 86,9% пациентов ОГ, 81,5% М и 90,6% Ж, при опросе были выявлены различные провоцирующие приступы факторы, изолированно и в сочетании друг с другом. Чаще всего из провокаторов, в 56,9% случаев в ОГ, у 47,7% М и 63,2% Ж, отмечался стресс. Среди других, ведущих факторов – физическая усталость в 32,5% случаев в ОГ, у 38,5% М и 28,4% Ж, депривация сна в 21,3% случаев в ОГ, у 20% М и 22,1% Ж. Алкоголь ($p = 0,003$, критерий Хи-квадрат) и гипертермия ($p = 0,09$, критерий Хи-квадрат) в качестве провокатора приступов выявлялся более чем в 3 раза чаще у М в сравнении с Ж, в 23,1% и 6,3% случаев и 7,7% и 2,1% случаев соответственно. В случае гипертермии статистически значимой разницы выявлено не было. Провокация приемом сопутствующей терапии чаще, но без существенных различий наблюдалась у Ж ($p = 0,341$, критерий Хи-квадрат). Менструация выступала в качестве провокатора приступов у 32,5% Ж, что выводила данный фактор на второе место после стресса в данной группе (Таблица 19).

Таблица 19 – Основные провокаторы приступов в ОГ, у М и Ж ($n = 160$)

<i>Провокаторы</i>	<i>ОГ, n = 160</i>	<i>М, n = 65</i>	<i>Ж, n = 95</i>	<i>Значение p для М и Ж, критерий Хи-квадрат</i>
Стресс	91 (56,9%)	31 (47,7%)	60 (63,2%)	$p = 0,053$
Положительные эмоции	8 (5%)	2 (3,1%)	6 (6,3%)	$p = 0,356$
Депривация сна	34 (21,3%)	13 (20%)	21 (22,1%)	$p = 0,75$
Физическая усталость	52 (32,5%)	25 (38,5%)	27 (28,4%)	$p = 0,183$
Алкоголь	21 (13,1%)	15 (23,1%)	6 (6,3%)	$p = 0,003$
Пропуск дозы АЭП	7 (4,4%)	3 (4,6%)	4 (4,2%)	$p = 0,903$
Снижение дозы или отмена АЭП	23 (14,4%)	10 (15,4%)	13 (13,7%)	$p = 0,764$
Замена ОП на дженерик	4 (2,5%)	2 (3,1%)	2 (2,1%)	$p = 0,7$
Сопутствующая терапия	5 (3,1%)	1 (1,5%)	4 (4,2%)	$p = 0,341$
Высокая температура тела	7 (4,4%)	5 (7,7%)	2 (2,1%)	$p = 0,09$
Громкий звук	10 (6,3%)	5 (7,7%)	5 (5,3%)	$p = 0,534$
Яркий свет	4 (2,5%)	2 (3,1%)	2 (2,1%)	$p = 0,7$
Высокая температура окружающей среды	9 (5,6%)	4 (6,2%)	5 (5,3%)	$p = 0,811$
Изменение метеоусловий	19 (11,9%)	8 (12,3%)	11 (11,6%)	$p = 0,889$
Менструация (при дебюте эпилепсии до наступления менопаузы) $n = 80$	–	–	26 (32,5%)	–
Не выявлены	21 (13,1%)	12 (18,5%)	9 (9,5%)	$p = 0,099$
1 провокатор	47 (29,4%)	15 (23,1%)	32 (33,7%)	$p = 0,148$
Сочетание провокаторов	92 (57,5%)	38 (58,4%)	54 (56,9%)	$p = 0,839$

Как отмечалось выше, менструация является вторым по частоте упоминания провоцирующим приступы фактором у Ж. В данной группе наблюдались пациентки со строгим катамениальным течением приступов (приступы в период за 3, во время и 4 дня после менструации) – 11,3% случаев и пациентки с наличием взаимосвязи между приступами и менструацией (приступы могли отмечаться в любое время, но основная часть в перименструальный период) – 21,3% случаев. У пациенток с ФЭНЭ и катамениальное течение, и взаимосвязь между приступами и менструацией отмечалась чаще, чем при ФСЭ, однако статистически значимых различий ни в одном, ни в другом случае выявлено не было (катамениальное течение: $p = 0,912$, критерий Хи-квадрат; взаимосвязь между приступами и менструацией: $p = 0,587$, критерий Хи-квадрат), Таблица 20.

Таблица 20 – Варианты катамениального течения при ФЭНЭ и ФСЭ у женщин с дебютом эпилепсии до наступления менопаузы ($n = 80$)

<i>Вариант</i>		<i>Количество</i>
Катамениальное течение	ФЭНЭ, $n = 52$	6 (11,5%)
	ФСЭ, $n = 28$	3 (10,7%)
	Всего Ж, $n = 80$	9 (11,3%)
Взаимосвязь между приступами и менструацией	ФЭНЭ, $n = 52$	12 (23,1%)
	ФСЭ, $n = 28$	5 (17,9%)
	Всего Ж, $n = 80$	17 (21,3%)

На момент первичного осмотра, у 65% пациентов ОГ, 66,2% М и 64,2% Ж была выявлена сопутствующая патология, включая различные нарушения со стороны нервной системы, не являющиеся проявлениями эпилепсии. В некоторых случаях выявлялась патология со стороны нескольких органов и систем одновременно. К наиболее частым, не затрагивающим нервную систему, относились нарушения со стороны ССС, в 23,1% случаев ОГ, у 26,2% М и 21,1% Ж и ЖКТ, в 13,1% случаев ОГ, у 9,2% М и 15,8% Ж. Необходимо отметить, что у Ж в сравнении с М чаще наблюдались нарушения со стороны эндокринной системы и опорно-двигательного аппарата (Таблица 21).

Таблица 21 – Сопутствующие нарушения у пациентов в ОГ, у М и Ж ($n = 160$)

<i>Вариант</i>	<i>ОГ, $n = 160$</i>	<i>М, $n = 65$</i>	<i>Ж, $n = 95$</i>
Сердечно-сосудистая система	37 (23,1%)	17 (26,2%)	20 (21,1%)
Дыхательная система	9 (5,6%)	4 (6,2%)	5 (5,3%)
Желудочно-кишечный тракт	21 (13,1%)	6 (9,2%)	15 (15,8%)
Мочевыделительная система	7 (4,4%)	4 (6,2%)	3 (3,1%)

Продолжение таблицы 21

<i>Вариант</i>	<i>ОГ, n = 160</i>	<i>М, n = 65</i>	<i>Ж, n = 95</i>
Эндокринная система	17 (10,6%)	4 (6,2%)	13 (13,7%)
Опорно-двигательная система	8 (5%)	1 (1,5%)	7 (7,4%)

Всем 160 пациентам было проведено ЭЭГ исследование, в дополнение к этому 32 (20%) из них был проведен длительный ЭЭГ-видеомониторинг. Обобщая полученные результаты, эпилептиформная активность была выявлена у 50,6% пациентов ОГ, 49,2% М и 51,6% Ж (Таблица 22).

Таблица 22 – Результаты ЭЭГ/ЭЭГ-видеомониторинга в ОГ, у М и Ж (n = 160)

<i>Вариант</i>	<i>ОГ, n = 160</i>	<i>М, n = 65</i>	<i>Ж, n = 95</i>
Эпилептиформная активность	81 (50,6%)	32 (49,2%)	49 (51,6%)

В 46,5% случаях ФЭНЭ и 55,4% случаях ФСЭ при проведении ЭЭГ/ЭЭГ-видеомониторинга выявлялась эпилептиформная активность. При ФЭНЭ информативность исследования была ниже у М в сравнении с Ж, 37% и 50,9% соответственно. У М с ФСЭ чаще выявлялись типичные изменения на ЭЭГ, чем у М с ФЭНЭ, 57,9% и 37% случаев соответственно. Максимальная информативность ЭЭГ-исследования отмечалась у М с ФСЭ (Таблица 23).

Таблица 23 – Результаты ЭЭГ/ЭЭГ-видеомониторинга при ФЭНЭ и ФСЭ (n = 160)

<i>Вариант</i>	<i>ФЭНЭ n = 86</i>	<i>М (ФЭНЭ) n = 27</i>	<i>Ж (ФЭНЭ) n = 59</i>	<i>ФСЭ n = 74</i>	<i>М (ФСЭ) n = 38</i>	<i>Ж (ФСЭ) n = 36</i>
Эпилептиформная активность на ЭЭГ/ЭЭГ-видеомониторинге	40 (46,5%)	10 (37%)	30 (50,9%)	41 (55,4%)	22 (57,9%)	19 (52,8%)

Эпилептиформная активность на ЭЭГ/ЭЭГ-видеомониторинге наиболее часто, в 70,5% случаев, выявлялась в возрасте 30–39 лет, а в возрасте 40–49 и 70 лет и старше ЭЭГ-исследование было наименее информативным, типичные изменения выявлялись примерно у каждого 4 пациента (Таблица 24).

Таблица 24 – Результаты ЭЭГ/ЭЭГ-видеомониторинга в разном возрасте (n = 160)

<i>Вариант</i>	<i>Возраст (лет)</i>					
	18–29 n = 45	30–39 n = 44	40–49 n = 27	50–59 n = 25	60–69 n = 15	70 и старше n = 4
Эпилептиформная активность на ЭЭГ/ЭЭГ-видеомониторинге	21 (46,7%)	31 (70,5%)	7 (25,9%)	12 (48%)	9 (60%)	1 (25%)

Эпилептогенные структурные изменения ГМ (кортикальные дисплазии, глобальные аномалии развития, склероз гиппокампа, арахноидальные кисты полюса височной доли) были выявлены у 44,6% пациентов с ФСЭ, 44,7% М и 44,5% Ж. Условно эпилептогенные (кисты, посттравматические изменения, опухоли, ангиомы, демиелинизация) – в 48,6% случаев ФСЭ, у 44,7% М и 52,8% Ж. У ряда пациентов наблюдалось сочетание эпилептогенных и условно эпилептогенных структурных изменений, причем у М чаще, чем у Ж, в 10,5% и 2,8% случаев соответственно, однако ни в одном из перечисленных вариантов статистически значимых различий между М и Ж выявлено не было (Таблица 25).

Таблица 25 – Результаты нейровизуализации (МРТ и КТ) при ФСЭ, у М и Ж (n = 74)

<i>Вариант структурных изменений</i>	<i>ФСЭ n = 74</i>	<i>М (ФСЭ) n = 38</i>	<i>Ж (ФСЭ) n = 36</i>	<i>Значение p для М и Ж, критерий Хи-квадрат</i>
Эпилептогенные	33 (44,6%)	17 (44,7%)	16 (44,5%)	p = 0,98
Условно эпилептогенные	36 (48,6%)	17 (44,7%)	19 (52,8%)	p = 0,49
Сочетание эпилептогенных и условно эпилептогенных	5 (6,8%)	4 (10,5%)	1 (2,8%)	p = 0,185

Опыт применения АЭП в анамнезе имели 140 (87,5%) человек из общего числа исследуемых, однако на момент осмотра 4 из них не принимали препараты более 12 месяцев. Таким образом, на момент осмотра, из общей группы только 136 (85%) пациентов (ГТ) принимали АЭП, остальным 24 (15%) терапия была назначена впервые или возобновлена в рамках исследования. Из 136 больных, принимающих АЭП, рациональная фармакотерапия проводилась только в 63 (46,3%) случаях, у 18 (34,6%) М и 45 (53,6%) Ж. При анализе схем терапии было выявлено, что для лечения использовались препараты как «старого» поколения (барбитураты и гидантоины), так «базовые» (ВПА и КБЗ) и «новые» (ЛЕВ, ТПМ, ЗНС, ОКЗ, ЛТЖ, ЛСМ, ПЕР). Терапия, основанная на применении только препаратов «старого» поколения, не проводилась ни в одном случае. Большинство пациентов, 47,8% в ОГ, 51,9% М и 45,2% Ж, принимали базовые препараты. У Ж примерно в два раза чаще, чем у М применялись новые препараты в режиме монотерапии, а при комбинированных схемах, чаще всего использовалось сочетание базовых с новыми АЭП, в 16,9% в ОГ, у 23,1% М и 13,1% Ж (Таблица 26).

Таблица 26 – Схемы терапии на момент первичного осмотра в ГТ, у М и Ж (n = 136)

<i>Схема терапии АЭП</i>	<i>ГТ, n = 136</i>	<i>М, n = 52</i>	<i>Ж, n = 84</i>
Старые	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Базовые	65 (47,8%)	27 (51,9%)	38 (45,2%)
Новые	43 (31,6%)	11 (21,2%)	32 (38,1%)
Старые + Базовые	2 (1,5%)	2 (3,8%)	0 (0%)

Продолжение таблицы 26

Схема терапии АЭП	ГТ, n = 136	М, n = 52	Ж, n = 84
Старые + Новые	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Базовые + Новые	23 (16,9%)	12 (23,1%)	11 (13,1%)
Старые + Базовые + Новые	3 (2,2%)	0 (0%)	3 (3,6%)

Режим монотерапии применялся у 89 (65,4%), а политерапии у 47 (34,6%) пациентов ГТ. Показатели по данному параметру у М и Ж существенно не отличались (Рисунок 2).

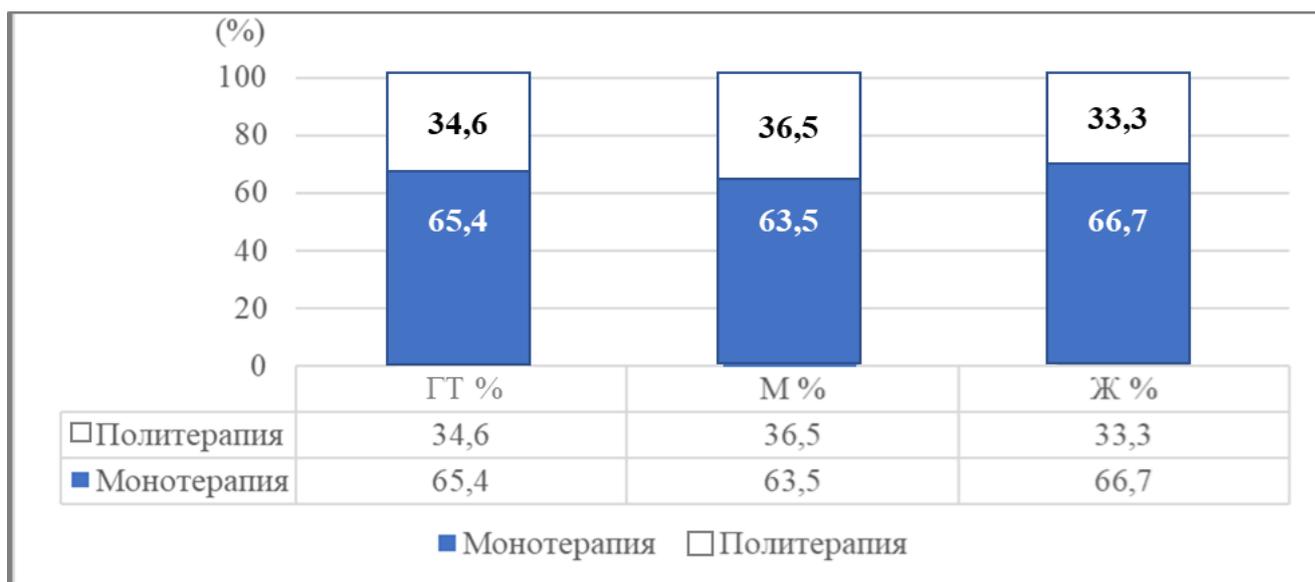


Рисунок 2 – Режим терапии на момент первичного осмотра в ГТ (n = 136), у М (n = 65) и Ж (n = 95)

Пациенты принимали оригинальные и аналоговые АЭП разных производителей. Примерно половина больных во всех группах использовала оригинальные АЭП. Отчасти такой показатель обусловлен применением в большинстве случаев базовых препаратов, оригинальные версии которых доступнее, чем у препаратов нового поколения. При использовании препаратов нового поколения большинство пациентов принимали дженериковые аналоги (Таблица 27).

Таблица 27 – Тип принимаемых препаратов на момент первичного осмотра в ГТ, у М и Ж (n = 136)

Тип АЭП	ГТ, n = 136	М, n = 52	Ж, n = 84
Оригинальный	72 (52,9%)	26 (50%)	46 (54,7%)
Дженериковый	44 (32,4%)	19 (36,5%)	25 (29,8%)
И те, и другие	20 (14,7%)	7 (13,5%)	13 (15,5%)

В исследовании за 1 попытку терапии принималось использование 1 АЭП, которое ранее не применялось в схемах терапии. Число попыток лечения соответствовало числу АЭП, когда-

либо используемых пациентом. Одна попытка терапии применялась в 37,5% случаев ГТ, у 44,2% М и 33,3% Ж. Три и более попытки терапии применялись у 36,8% пациентов ГТ, 30,8% М и 40,5% Ж. Таким образом, у Ж в анамнезе отмечалось больше попыток лечения, чем у М, но при этом без статистически значимых различий ($p = 0,395$, критерий Хи-квадрат), Таблица 28.

Таблица 28 – Количество попыток терапии у пациентов принимающих АЭП на момент первичного осмотра в ГТ, у М и Ж ($n = 136$)

<i>Количество попыток</i>	<i>ГТ, n = 136</i>	<i>М, n = 52</i>	<i>Ж, n = 84</i>
1	51 (37,5%)	23 (44,2%)	28 (33,3%)
2	35 (25,7%)	13 (25%)	22 (26,2%)
3 и более	50 (36,8%)	16 (30,8%)	34 (40,5%)

Были также проанализированы данные по комплаентности пациентов. У 63,2% пациентов ГТ, 55,8% М и 67,9% Ж, на протяжении всего периода с момента начала терапии отмечалась абсолютная (100%) приверженность лечению. В это число входили пациенты, которые никогда не пропускали прием АЭП, соблюдали кратность приема и режим дозирования назначенного препарата. В остальных случаях, у 36,8% пациентов ГТ, 44,2% М и 32,1% Ж, отмечались эпизоды (единичные пропуски, длительные периоды отказа, или абсолютный отказ от АЭП) некомплаентного поведения. Среди М, пациентов с абсолютной некомплаентностью было примерно в 5 раз больше, чем среди Ж, в 5,8% и 1,2% случаев соответственно (Таблица 29).

Таблица 29 – Комплаентность пациентов на момент первичного осмотра в ГТ, у М и Ж ($n = 136$)

<i>Вариант</i>	<i>ГТ, n = 136</i>	<i>М, n = 52</i>	<i>Ж, n = 84</i>
Абсолютно некомплаентны	4 (3%)	3 (5,8%)	1 (1,2%)
Некомплаентны длительными периодами	29 (21,3%)	13 (25%)	16 (19,1%)
Единичные пропуски АЭП	17 (12,5%)	7 (13,5%)	10 (11,9%)
Комплаентность 100%	86 (63,2%)	29 (55,8%)	57 (67,9%)

3.2. Основные клинические паттерны патоморфоза фокальных эпилепсий у взрослых

3.2.1. Возникновение новых типов приступов

Один тип приступов в анамнезе отмечался у 59 (36,9%) пациентов ОГ, 29 (44,6%) М и 30 (31,6%) Ж. Два типа приступов – в 70 (43,7%) случаях в ОГ, у 22 (33,8%) М и 48 (50,5%) Ж. Три типа приступов – у 31 (19,4%) пациента ОГ, 14 (21,6%) М и 17 (17,9%) Ж. Согласно вышеизложенному, в 63,1% случаев в ОГ, у 55,4% М и 68,4% Ж отмечались более 1 типа приступов. Ча-

ще всего у пациентов в ОГ отмечались два типа приступов, у М преобладали случаи с одним типом, а у Ж, случаи с двумя типами приступов, без достоверной разницы ($p = 0,105$, точный критерий Фишера), Рисунок 3. При ФЭНЭ один тип приступов отмечался у 27 (31,4%), два типа – у 39 (45,3%), три типа – у 20 (23,3%) пациентов. При ФСЭ один тип приступов отмечался у 32 (43,2%), два типа – у 31 (41,9%), три типа – у 11 (14,9%) пациентов. При ФЭНЭ в сравнении с ФСЭ наблюдалось большее количество типов приступов в анамнезе, однако статистически значимых различий выявлено не было ($p = 0,208$, критерий Манна – Уитни), Рисунок 4.

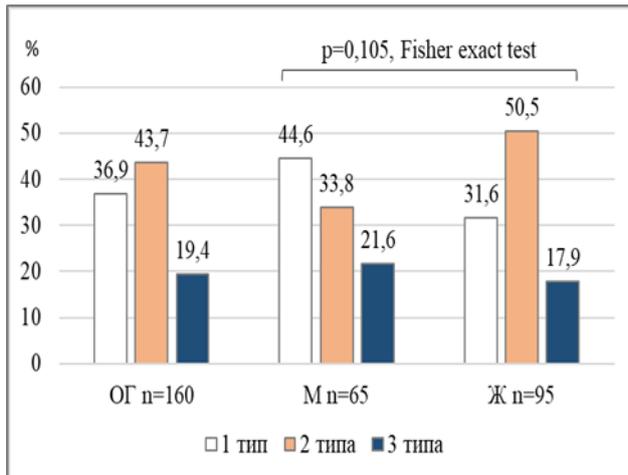


Рисунок 3 – Количество типов приступов в ОГ $n = 160$, у М $n = 65$ и Ж $n = 95$ ($p = 0,105$)

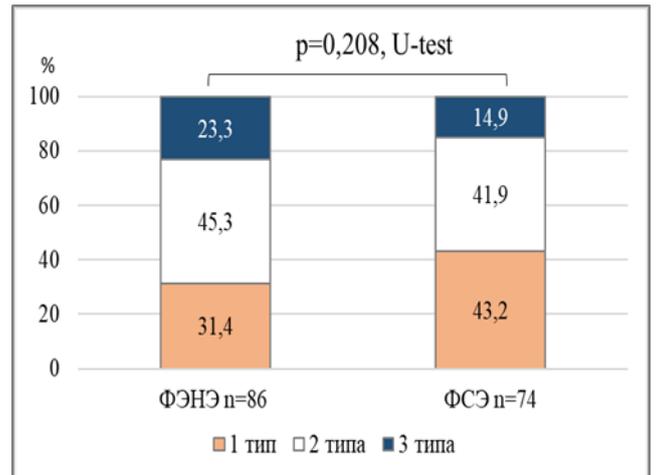


Рисунок 4 – Количество типов приступов при ФЭНЭ $n = 86$ и ФСЭ $n = 74$ ($p = 0,208$)

У большинства пациентов на момент первичного осмотра во всех возрастных группах был выявлен 1 тип приступов, с наибольшей частотой в возрасте 40–49 лет – у 63%, 50–59 лет – у 60%, 60–69 лет – у 60% больных. Более 1 типа приступов наблюдалось в возрасте 18–29 лет – у 44,4%, 30–39 лет – у 45%, 40–49 лет – 25,9%, 50–59 лет – у 40%, 60–69 лет – у 33,4%, 70 лет и старше – у 25% (Таблица 30). Чем моложе был возраст пациентов, тем более характерным было течение эпилепсии с большим количеством типов приступов ($R_s = -0,216$, $p = 0,006$).

Таблица 30 – Количество типов приступов на момент первичного осмотра в разных возрастных группах ($n = 160$)

Количество типов приступов	Возраст (лет)					
	18–29 $n = 45$	30–39 $n = 44$	40–49 $n = 27$	50–59 $n = 25$	60–69 $n = 15$	70 и старше $n = 4$
1	20 (44,4%)	18 (40,9%)	17 (63%)	15 (60%)	9 (60%)	2 (50%)
2	15 (33,3%)	18 (40,9%)	4 (14,8%)	5 (20%)	4 (26,7%)	1 (25%)
3	5 (11,1%)	2 (4,6%)	3 (11,1%)	5 (20%)	1 (6,7%)	0 (%)
Ремиссия	5 (11,1%)	6 (13,6%)	3 (11,1%)	0 (0%)	1 (6,7%)	1 (25%)

По результатам нашего исследования, было выявлено, что чем моложе был возраст дебюта эпилепсии ($p < 0,001$, ОШ = 0,962 (0,943–0,982)) и возраст пациента ($p = 0,006$, ОШ = 0,969 (0,947–0,991)), тем выше была вероятность возникновения новых типов приступов в клинической картине. К дополнительным факторам относились длительность заболевания, которая была статистически значимо больше, у пациентов с подобным вариантом патоморфоза ($p = 0,021$, критерий Манна – Уитни) и применение нерациональных схем терапии ($p = 0,002$, ОШ = 6,905 (1,981–24,069)). Вероятность присоединения новых типов приступов не коррелировала с полом пациентов ($p = 0,095$, ОШ = 1,745 (0,908–3,353)) и формой эпилепсии – ФЭНЭ/ФСЭ ($p = 0,123$, ОШ = 0,601 (0,314–1,147)), Таблицы 31, 32.

Таблица 31 – Анализ влияния различных факторов на вероятность возникновения новых типов приступов. В таблице приведены значения p и отношения шансов (ОШ) при построении однофакторных моделей логистической регрессии, за исключением значений p , отмеченных индексом «U». В этом случае применялся критерий Манна – Уитни (U)

	Возникновение новых типов приступов ($n = 160$)		Значение p	ОШ (95%-й ДИ)
	Нет, $n = 59$	Да, $n = 101$		
Возраст дебюта (лет), M±SD	33,5±17,1	22,9±15,6	< 0,001	0,962 (0,943–0,982)
Возраст (лет), M±SD	44,1±14	37,4±14,4	0,006	0,969 (0,947–0,991)
Длительность заболевания (лет), Me [Q1; Q3]	7 [2; 19]	10 [5; 20]	0,021U	–
Пол: М, n (%) / Ж, n (%)	29 (49,2)/ 30 (50,8)	36 (35,6)/ 65 (64,4)	0,095	1,745 (0,908–3,353)
Форма эпилепсии: ФСЭ, n (%) / ФЭНЭ, n (%)	32 (54,2)/ 27 (45,8)	42 (41,6) / 59 (58,4)	0,123	0,601 (0,314–1,147)

Таблица 32 – Нерациональность антиэпилептической фармакотерапии и вероятность возникновения новых типов приступов у пациентов с опытом применения АЭП на момент первичного осмотра ($n = 140$)

	Возникновение новых типов приступов ($n = 140$)		Значение p	ОШ (95%-й ДИ)
	Нет, $n = 48$	Да, $n = 92$		
Применение нерациональных схем терапии – без учета формы эпилепсии и типа приступов, n (%)	3 (6,3)	29 (31,5)	0,002	6,905 (1,981–24,069)

Анализируя количество типов приступов в анамнезе, было отмечено, чем раньше развивался дебют заболевания ($R_s = -0,316$, $p < 0,001$) и чем моложе был возраст пациентов ($R_s = -0,216$, $p = 0,006$) на момент первичного осмотра, тем больше типов приступов было в клинической картине заболевания. Количество типов приступов возрастало с увеличением дли-

тельности заболевания ($R_s = 0,209$, $p = 0,008$), а также у пациентов, которым проводилась нерациональная терапия ($p = 0,004$, критерий Манна – Уитни). Пол пациентов ($p = 0,105$, точный критерий Фишера), Таблица 33, а также форма эпилепсии – ФЭНЭ/ФСЭ ($p = 0,208$, критерий Манна – Уитни), Рисунок 4, как отмечалось ранее, не являлись статистически значимыми фактором, определяющим большее или меньшее количество типов приступов в клинической картине заболевания.

Таблица 33 – Зависимость между полом и количеством типов приступов в клинической картине у взрослых пациентов с фокальной эпилепсией ($n = 160$)

		Пол: 1 – мужской, 2 – женский		Значение p	
		1	2		
Количество типов приступов в анамнезе	1	n	29	30	p = 0,105, точный критерий Фишера
		%	44,6	31,6	
	2	n	22	48	
		%	33,8	50,5	
	3	n	14	17	
		%	21,6	17,9	

Клинический случай

Первичный прием от 14.12.2017. Пациент М., возраст 52 года. Дебют эпилепсии в возрасте 19 лет без видимых причин. Приступ дебюта – БТКП с ФД, второй приступ, также БТКП с ФД, отмечался через 8 лет после первого, в возрасте 27 лет, что послужило причиной установления диагноза «эпилепсия». Фебрильных приступов в анамнезе у пациента не было.

На первичном приеме: отмечает БТКП с ФД, с частотой 1 раз в год (с редкими периодами учащения до 1 раза в месяц в анамнезе), начинающиеся с недифференцированной «ауры» – «что-то происходит в голове за несколько секунд до приступа», с выраженными иктальными проявлениями (вокализация, тонико-клонические судороги, прикус языка, пена изо рта, непроизвольное мочеиспускание) и постприступной спутанностью до 30 минут. До 37-летнего возраста данный тип приступов у пациента отмечался только ночью, но после перенесенного эпилептического статуса, возникшего на фоне отсутствия терапии, к ночным БТКП с ФД присоединились дневные. Также после эпилептического статуса в клинической картине появился новый тип приступов – ФП с НС, при котором, после вышеописанной кратковременной недифференцированной «ауры» на фоне нарушенного сознания отмечалось застывание взора, расширение зрачков, гипомимия, тоническое напряжение правой руки, ороалиментарные и двигательные (кистевые) автоматизмы и постиктальная спутанность продолжительностью до 10 минут. На момент первичного осмотра ФП с НС отмечались с частотой 2 раза в месяц, однако в анамнезе данный тип приступов наблюдался не только днем, но и ночью, а частота колебалась от 2 раз в неделю до 2 раз в месяц. Провоцирующими приступы факторами, со слов пациента, были стресс и физическое переутомление. Эпилепсии у родственников при опросе выявлено не было. Перинаталь-

ный анамнез: «стремительные роды». Из сопутствующих заболеваний отметит артериальную гипертензию. Комплаентность – 100%, учет приступов по дневнику – 100%. В связи с наличием приступов затруднено общение с людьми и трудоустройство.

По результатам рутинной ЭЭГ эпилептиформной активности выявлено не было. По данным МРТ головного мозга от 05.12.2015 – выявлена арахноидальная киста в базальных отделах левой височной области и подозрение на склероз гиппокампа слева. Тестирование: шкала MMSE – 24 балла (легкие когнитивные нарушения), шкала FAB – 17 баллов (норма), шкала HADS Тревога – 7 баллов (норма), шкала HADS депрессия – 5 баллов (норма).

Лекарственный анамнез: с 19 до 37 лет лечение не принимал несмотря на то, что диагноз был установлен в возрасте 27 лет. Со слов, причиной этому было то, что приступы отмечались нечасто и только ночью, поэтому пациент не находил целесообразным принимать АЭП. После присоединения дневных приступов к ночным, возникла социальная дезадаптация и сложности с трудоустройством, в связи с чем пациент принял решение обратиться к специалистам и начать терапию эпилепсии. С 37 до 49 лет принимал карбамазепин, в низких дозах, до 400 мг/сут, без эффекта. С 49 до 51 года принимал вальпроаты в дозе 1000 мг/сут, также без эффекта. В возрасте 51 года был назначен леветирацетам с увеличением дозы до 3000 мг/сут. После этого БТКП с ФД прекратились, ФП с НС отмечались с частотой 2 раза в месяц. В возрасте 52 лет к леветирацетаму добавили топирамат в дозе 200 мг/сут, с целью купировать ФП с НС, однако ожидаемый эффект не был достигнут. Таким образом, на момент первичного осмотра пациент принимал леветирацетам 3000 мг/сут + топирамат 200 мг/сут, общее количество попыток терапии составляло – 4, а в клинической картине сохранялись ФП с НС. Побочные эффекты в анамнезе: крапивница и тромбоцитопения в ответ на применение леветирацетама в дозе 3000 мг/сут. При этом крапивница была купирована супрастином, тромбоцитопения сохранялась на момент осмотра. Кроме АЭП, пациент принимает терапию по поводу сопутствующих заболеваний.

С учетом вышеизложенного, пациенту был установлен диагноз согласно классификации эпилепсии и эпилептических приступов МПЭЛ 2017: Фокальная структурная эпилепсия. Фокальные приступы с нарушением сознания (ФП с НС). Билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным дебютом (БТКП с ФД).

В рамках исследования, пациенту было рекомендовано добавление в схему терапии лакосамида с постепенным увеличением дозы до 400 мг/сут под контролем эффективности (ведение дневника приступов) и переносимости. Также было рекомендовано провести контроль концентрации леветирацетама в плазме крови с целью оценки возможности снижения дозы и нивелирования тромбоцитопении. Из инструментальных исследований были даны направления

на проведение высокопольного МРТ в режиме эпилептологического сканирования и ночного ЭЭГ-видеомониторинга.

Повторный прием от 16.06.2018. Пациент принимает леветирацетам 3000 мг/сут + топирамат 200 мг/сут + лакосамид 400 мг/сут. На фоне добавления лакосамида в схему терапии отмечался положительный эффект в виде снижения частоты ФП с НС на 50% и более, который продлился около 3 месяцев с постепенным возвратом показателя на первоначальный уровень – до 2 приступов в месяц (феномен «медового месяца»). Ночной ЭЭГ-видеомониторинг (на фоне терапии) выявил эпилептиформную активность в правой височно-лобной области в виде единичных острых волн, комплексов острая медленная волна, периодически с распространением на правую центрально-теменную и правую затылочную области, амплитудой 100 мкВ. Концентрация леветирацетама в плазме крови составляла 31,85 (РЗ 10–37), тромбоцитопения сохранялась на уровне 127 (РЗ 187–381). Пациенту было рекомендовано заменить лакосамид на перампанел с постепенным увеличением дозы до 8–12 мг/сут. Одновременно с коррекцией терапии было дано направление на проведение хирургической подготовки пациентов с эпилепсией, в рамках которой планировалось проведение высокопольной МРТ головного мозга и длительного ВЭЭГ-мониторирования.

Повторный прием от 10.12.2018. Пациент принимает леветирацетам 3000 мг/сут + топирамат 200 мг/сут. Лакосамид был отменен в связи с неэффективностью, однако замена его на перампанел не удалась в связи с изменением течения приступов (утяжеление, появление в клинической картине амбулаторных автоматизмов, увеличение длительности постприступного периода) при попытке поднять дозу перампанела до 4 мг/сут (феномен «аггравации» приступов). Отмена перампанела улучшила состояние пациента и привела к стабилизации клинической картины. По данным 2-суточного ВЭЭГ-мониторинга от 07–08.09.2018 (на фоне терапии) – зарегистрирована региональная эпилептиформная активность в правой передневисочной области в виде пиков, комплексов пик-медленная волна, низкого индекса. МРТ головного мозга в режиме эпилептологического сканирования от 13.11.2018, выявила височные энцефалоцеле с обеих сторон с участками измененной паренхимы мозга. В рамках хирургической подготовки пациенту было рекомендовано проведение ПЭТ головного мозга и ВЭЭГ-мониторинг на фоне отмены терапии.

Повторный прием от 17.08.2019. Пациент принимает леветирацетам 3000 мг/сут + топирамат 200 мг/сут. По данным ПЭТ головного мозга от 14.03.2019 было выявлено снижение метаболизма в левом гиппокампе, верхней левой височной извилине, верхней левой лобной извилине. При повторном ВЭЭГ-мониторировании (на фоне отмены терапии) от 19.05.2019, были зарегистрированы фокальные эпилептические приступы с иктальным паттерном в левой височной области. По результатам хирургической подготовки (ВЭЭГ-мониторирования,

высокопольной МРТ, ПЭТ, Рисунок 5) было рекомендовано и 01.06.2019 проведено оперативное вмешательство (микрохирургическое удаление эпилептогенного очага левой височной доли головного мозга – переднемедиальная височная лоб- и амигдалогиппокампэктомия слева, под нейрофизиологическим контролем с интраоперационным пробуждением пациента, по протоколу «asleep – awake – sedation»). При контрольной МРТ головного мозга от 04.07.2019 – объем резекции левой височной доли и гиппокампа достаточный, признаков гематом, очагов ишемии не выявлено. После операции приступов не отмечалось на протяжении 1,5 месяцев. Пациенту рекомендовано продолжить прием терапии и находиться под наблюдением эпилептолога.

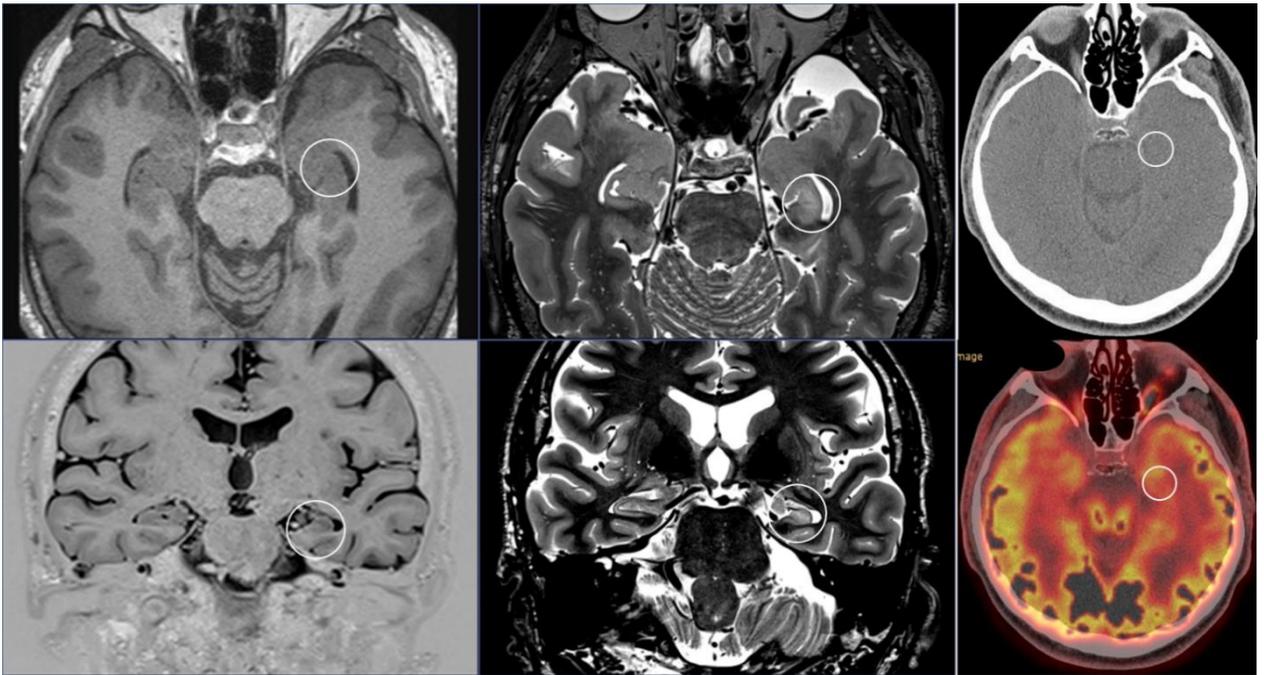


Рисунок 5 – Повышение МР-сигнала (МРТ 3 Тл.) и признаки снижения метаболизма ^{18}F -ФДГ (ПЭТ) в области левого гиппокампа

Повторный прием от 25.12.2019. Пациент продолжает прием противоэпилептических препаратов леветирацетам 3000 мг/сут + топирамат 200 мг/сут. На протяжении 6 месяцев после оперативного вмешательства (переднемедиальная височная лоб- и амигдалогиппокампэктомия слева) от 01.06.2019, приступов не отмечалось. По данным МРТ головного мозга от 23.12.2019 – картина послеоперационной кистозно-глиозной трансформации в левой височной доле головного мозга, энцефалоцеле в правой височной области. Пациенту было рекомендовано продолжить фармакотерапию под наблюдением эпилептолога.

Данный пример иллюстрирует резистентное течение медиальной височной эпилепсии у пациента с длительным анамнезом и наличием высокоэпилептогенного структурного дефекта головного мозга (склероз гиппокампа). Обращает на себя внимание факт несвоевременного начала терапии, что достоверно снижает вероятность успеха лечения в последующем. Этому способствовало то, что приступы в дебюте отмечались только ночью и достаточно редко.

На фоне отсутствия терапии, происходила трансформация и усложнение эпилептической системы (в том числе, с возникновением с течением времени зеркального очага эпилептиформной активности в правой височной области), что привело к отрицательному патоморфозу в виде развития эпилептического статуса, последующее присоединение дневных приступов к ночным, возникновение новых типов приступов, развитие когнитивных нарушений, социальной дезадаптации и снижения качества жизни. После назначения терапии пациент длительное время принимал АЭП в неэффективных дозах. Часто такой нерациональный подход является основной причиной персистенции приступов и одной из причин развития фармакорезистентности в последующем. Резистентное течение в данном клиническом случае также характеризовалось развитием феномена «медового месяца». Большое количество попыток терапии и сама по себе политерапия сопровождалась побочными и парадоксальными эффектами. Хирургический метод является одним из эффективных способов лечения резистентной медиальной височной эпилепсии, что и было продемонстрировано в данном клиническом случае.

3.2.2. Частота и тяжесть приступов

На момент первичного осмотра, частые приступы (1 раз в месяц и чаще) отмечались у 60,6% пациентов ОГ, 61,5% М и 60% Ж. Средней частоты (несколько раз в год) были выявлены в 21,9% случаев в ОГ, у 23,1% М и 21,1% Ж. Редкие приступы (около 1 раза в год) отмечались у 7,5% пациентов ОГ, 12,3% М и 4,2% Ж. Ремиссия более 12 месяцев наблюдалась в 10% случаев в ОГ, у 3,1% М и 14,7% Ж (Таблица 34).

Таблица 34 – Частота приступов на момент первичного осмотра в ОГ, у М и Ж (n = 160)

Частота	ОГ, n = 160	М, n = 65	Ж, n = 95
Частые	97 (60,6%)	40 (61,5%)	57 (60%)
Средней частоты	35 (21,9%)	15 (23,1%)	20 (21,1%)
Редкие	12 (7,5%)	8 (12,3%)	4 (4,2%)
Ремиссия	16 (10%)	2 (3,1%)	14 (14,7%)

В большинстве случаев во всех возрастных группах до 75 лет, преобладали частые (1 раз в месяц и чаще) приступы, составляя в возрасте 18–44 лет – 63,5%, 45–59 лет – 62,2%, 60–74 лет – 43,7%. Согласно вышеизложенному, наибольшее число случаев эпилепсии с частыми приступами приходилось на молодой (18–44 лет) возраст. С увеличением возраста, отмечалась тенденция к уменьшению частоты приступов, однако статистически значимой взаимосвязи между данными признаками выявлено не было ($R_s = -0,102$, $p = 0,201$), Таблица 35.

Таблица 35 – Частота приступов на момент первичного осмотра в разных возрастных группах (n = 160)

Частота	Возраст (лет)				
	18–44 n = 104	45–59 n = 37	60–74 n = 16	75–89 n = 3	90 и выше n = 0
Частые	66 (63,5%)	23 (62,2%)	7 (43,7%)	1 (33,3%)	0 (0%)
Средней частоты	18 (17,3%)	10 (27%)	6 (37,5%)	1 (33,3%)	0 (0%)
Редкие	7 (6,7%)	3 (8,1%)	2 (12,5%)	0 (0%)	0 (0%)
Ремиссия	13 (12,5%)	1 (2,7%)	1 (6,3)	1 (33,3%)	0 (0%)

Частые приступы (1 раз в месяц и чаще) отмечались у 68,6% пациентов с ФЭНЭ и у 51,4% с ФСЭ, средней частоты (несколько раз в год) – у 22,1% с ФЭНЭ и 21,6% с ФСЭ, редкие (около 1 раза в год) – у 1,2% с ФЭНЭ и 14,9% с ФСЭ. Таким образом, у пациентов с ФЭНЭ клиническая картина характеризовалась более частыми приступами, а течение, например, с редкими приступами (около 1 раза в год) выявлялось более чем в 10 раз чаще среди больных с ФСЭ ($p = 0,002$, критерий Хи-квадрат), Таблица 36.

Таблица 36 – Частота приступов в дебюте и на момент первичного осмотра при ФЭНЭ и ФСЭ (n = 160)

Частота приступов	Дебют		Первичный осмотр	
	ФЭНЭ, n = 86	ФСЭ, n = 74	ФЭНЭ, n = 86	ФСЭ, n = 74
Частые	49 (57%)	29 (39,2%)	59 (68,6%)	38 (51,4%)
Средней частоты	32 (37,2%)	29 (39,2%)	19 (22,1%)	16 (21,6%)
Редкие	5 (5,8%)	16 (21,6%)	1 (1,2%)	11 (14,9%)
Ремиссия	–	–	7 (8,1%)	9 (12,2%)

При анализе различных факторов было выявлено, что высокая частота приступов в дебюте и на момент первичного осмотра ассоциировались с ФЭНЭ (соответственно $p = 0,005$ и $p = 0,012$, критерий Манна – Уитни). Высокая частота приступов в анамнезе также коррелировала с дебютом эпилепсии с серийного течения приступов ($p = 0,048$, критерий Манна – Уитни), применением нерациональных схем терапии: прием низких доз АЭП ($p = 0,032$, критерий Манна – Уитни) и прием непролонгированных форм препаратов ($p = 0,037$, критерий Манна – Уитни), а также недоступностью АЭП по социально-экономическим причинам ($p = 0,036$, критерий Манна – Уитни). Дополнительными статистически значимыми факторами, наличие которых определяло высокую частоту приступов, являлись стресс ($p = 0,005$, критерий Манна – Уитни) и употребление алкоголя ($p = 0,019$, критерий Манна – Уитни). Частота БТКП с ФД в дебюте и на момент первичного осмотра имела зависимость от возраста дебюта заболевания

($R_s = -0,259$, $p = 0,001$ и $R_s = -0,228$, $p = 0,004$, соответственно). Она выражалась в том, что чем моложе был пациент на момент начала эпилепсии, тем выше была частота БТКП с ФД, при их наличии в клинической картине заболевания. Частота приступов (при учете всех типов) не коррелировала с полом ($p = 0,532$, критерий Манна – Уитни) и возрастом ($R_s = -0,102$, $p = 0,201$), Таблица 37.

Таблица 37 – Анализ влияния различных факторов на частоту приступов в клинической картине взрослых пациентов с фокальной эпилепсией ($n = 160$)

	Общая частота приступов на момент первичного осмотра *									Значение p
	0		1		2		3			
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Пол: 1 – мужской, 2 – женский	1	2	3,1	8	12,3	15	23,1	40	61,5	$p = 0,532$, критерий Манна – Уитни
	2	14	14,7	4	4,2	20	21,1	57	60,0	
Форма эпилепсии: 1 – ФЭНЭ, 2 – ФСЭ	1	0	0	5	5,8	32	37,2	49	57	$p = 0,005^{**}$, критерий Манна – Уитни
	2	0	0	16	21,6	29	39,2	29	39,2	
Форма эпилепсии: 1 – ФЭНЭ, 2 – ФСЭ	1	7	8,1	1	1,2	19	22,1	59	68,6	$p = 0,012$, критерий Манна – Уитни
	2	9	12,2	11	14,9	16	21,6	38	51,4	
Дебют эпилепсии с серийного течения приступов: 1 – нет, 2 – да	1	16	10,7	11	7,4	35	23,5	87	58,4	$p = 0,048$, критерий Манна – Уитни
	2	0	0,0	1	9,1	0	0,0	10	90,9	

Примечание. * – 0 – нет приступов (ремиссия), 1 – редкие (около 1 раза в год), 2 – средняя частота (несколько раз в год), 3 – частые (1 раз в месяц и чаще). ** – p для частоты приступов в дебюте

На момент первичного осмотра была проведена оценка тяжести приступов по шкале NHS3. По данной шкале приступы в 1–3 балла клинически соответствовали ФП без НС, 4–9 баллов – ФП без НС, 10 и более баллов – БТКП с ФД. Все приступы начиная с 4 баллов относились к тяжелым, поскольку протекали на фоне нарушения сознания. У 80,6% пациентов в ОГ, 87,6% М и 75,8% Ж, отмечались тяжелые приступы, при этом у 60% пациентов ОГ, 73,8% М и 50,5% Ж, тяжесть приступов соответствовала 10 и более баллам по шкале NHS3. Согласно вышеизложенному, на момент первичного осмотра тяжелые приступы в виде БТКП с ФД в клинической картине достоверно чаще наблюдались у М ($p = 0,003$, ОШ = 2,76 (1,4–5,48)), Таблица 38. Это нашло отражение и в результатах тестирования, по которым более высокие баллы по шкале NHS3 также ассоциировалась с мужским полом ($p = 0,036$, критерий Манна – Уитни).

Чем позже дебютировала эпилепсия, тем ниже был шанс развития тяжелых приступов ($p = 0,005$, ОШ = 0,949 (0,915–0,985)). При анализе схем терапии, назначенных до первичной консультации, было отмечено, что те больные, которые принимали нерациональную терапию, статистически значимо чаще имели в клинической картине тяжелые приступы ($p < 0,001$, критерий Манна – Уитни), это также относилось к некомплаентным пациентам ($R_s = 0,218$, $p = 0,010$).

Таблица 38 – Тяжесть приступов по шкале NHS3 на момент первичного осмотра в ОГ, у М и Ж (n = 160)

<i>Баллы</i>	<i>ОГ, n = 160</i>	<i>М, n = 65</i>	<i>Ж, n = 95</i>
1–3	15 (9,4%)	6 (9,2%)	9 (9,5%)
4–9	33 (20,6%)	9 (13,8%)	24 (25,3%)
10 и больше	96 (60%)	48 (73,8%)	48 (50,5%)
Ремиссия	16 (10%)	2 (3,1%)	14 (14,7%)

На момент первичного осмотра, у 81,4% пациентов с ФЭНЭ и 79,7% пациентов с ФСЭ отмечались тяжелые приступы с нарушением сознания (БТКП с ФД, ФП с НС), 4 и более баллов по шкале NHS3 (Таблица 39), при этом статистически значимых различий между этими группами выявлено не было ($p = 0,484$, критерий Манна – Уитни). Тяжесть приступов также не коррелировала с возрастом пациентов ($R_s = -0,051$, $p = 0,525$).

Таблица 39 – Тяжесть приступов на момент первичного осмотра по шкале NHS3 при ФЭНЭ и ФСЭ (n = 160)

<i>Баллы</i>	<i>ФЭНЭ, n = 86</i>	<i>ФСЭ, n = 74</i>
1–3	9 (10,5%)	6 (8,1%)
4–9	18 (20,9%)	15 (20,3%)
10 и больше	52 (60,5%)	44 (59,4%)
Ремиссия	7 (8,1%)	9 (12,2%)

3.2.3. Смена приуроченности приступов ко времени суток

Примерно у половины пациентов, в 53,1% случаев в ОГ, у 50,8% М и 54,8% Ж, приступы отмечались только при бодрствовании в дневное время суток. Ночные приступы или приступы сна отмечались у 8,8% пациентов ОГ, 10,8% М и 7,4% Ж. Дневные в сочетании с ночными приступами отмечались в 38,1% случаев в ОГ, у 38,5% М и 37,9% Ж (Таблица 40).

Таблица 40 – Время суток, в которое отмечались приступы в ОГ, у М и Ж (n = 160)

<i>Вариант</i>	<i>ОГ, n = 160</i>	<i>М, n = 65</i>	<i>Ж, n = 95</i>
Днем (приступы бодрствования)	85 (53,1%)	33 (50,8%)	52 (54,8%)
Ночью (приступы сна)	14 (8,8%)	7 (10,8%)	7 (7,4%)
В любое время	61 (38,1%)	25 (38,5%)	36 (37,9%)

У 48,8% пациентов с ФЭНЭ и 58,1% пациентов с ФСЭ отмечались дневные приступы бодрствования. Ночные приступы сна наблюдались в 11,6% случаях ФЭНЭ и 5,4% случаях ФСЭ. Сочетание дневных и ночных приступов отмечалось у 39,5% пациентов с ФЭНЭ и 36,5% пациентов с ФСЭ. Таким образом, изолированные ночные приступы чаще встречались при ФЭНЭ, но без существенных различий ($p = 0,165$, точный критерий Фишера), Таблица 41.

Таблица 41 – Время суток, в которое отмечались приступы при ФЭНЭ и ФСЭ ($n = 160$)

<i>Вариант</i>	<i>ФЭНЭ, n = 86</i>	<i>ФСЭ, n = 74</i>
Днем (приступы бодрствования)	42 (48,8%)	43 (58,1%)
Ночью (приступы сна)	10 (11,6%)	4 (5,4%)
В любое время	34 (39,5%)	27 (36,5%)

При анализе факторов, влияющих на вероятность смены приуроченности приступов ко времени суток, нами было выявлено, что данный вариант патоморфоза клинической картины взаимосвязан с возрастом начала эпилепсии, при этом чем раньше произошел дебют, тем выше шанс смены приуроченности приступов ко времени суток в последующем ($p = 0,005$, ОШ = 0,970 (0,950–0,991)). Еще одним фактором является длительность течения заболевания, соответственно при большей длительности шанс также выше ($p = 0,007$, ОШ = 1,039 (1,011–1,067)), Таблица 42.

Таблица 42 – Анализ влияния различных факторов на вероятность смены приуроченности приступов ко времени суток у взрослых пациентов с фокальной эпилепсией ($n = 160$)

	<i>Смена приуроченности приступов ко времени суток в анамнезе: 1 – нет, 2 – да</i>						<i>Значение p</i>
	1			2			
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	
Возраст дебюта (лет)	27,0	15,0	41,0	18,0	10,0	29,0	$p = 0,005$, ОШ = 0,970 (0,950–0,991)
Длительность заболевания (лет)	8,0	2,25	17,0	16,0	6,0	26,0	$p = 0,007$, ОШ = 1,039 (1,011–1,067)
Возраст (лет)	38,0	29,0	51,0	35,0	28,0	52,0	$p = 0,299$, ОШ = 0,988 (0,966–1,011)

При исследовании пациентов было также отмечено, что серийное ($p < 0,001$, ОШ = 5,682 (2,647–12,194)) и статусное течение ($p = 0,043$, ОШ = 3,254 (1,036–10,220)) часто ассоциируется со сменой приуроченности приступов ко времени суток. В ряде случаев присоединение дневных приступов бодрствования к ночным приступам сна или наоборот, происходило непосредственно после перенесенного эпилептического статуса.

Такие факторы, как пол ($p = 0,942$, ОШ = 0,976 (0,51–1,869)), возраст ($p = 0,299$, ОШ = 0,988 (0,966–1,011)) и форма эпилепсии – ФЭНЭ/ФСЭ ($p = 0,692$, ОШ = 0,879 (0,463–1,668)) не коррелировали с вероятностью изменения времени проявления приступов в течение суток (Таблица 43).

Таблица 43 – Анализ влияния различных факторов на вероятность смены приуроченности приступов ко времени суток у взрослых пациентов с фокальной эпилепсией ($n = 160$)

		Смена приуроченности приступов ко времени суток в анамнезе: 1 – нет, 2 – да				Значение p
		1		2		
		n	%	n	%	
Серийные приступы в анамнезе: 1 – нет, 2 – да	1	55	83,3	11	16,7	$p < 0,001$, ОШ = 5,682 (2,647–12,194)
	2	44	46,8	50	53,2	
Статусное течение приступов в анамнезе: 1 – нет, 2 – да	1	94	64,4	52	35,6	$p = 0,043$, ОШ = 3,254 (1,036– 10,220)
	2	5	35,7	9	64,3	
Пол: 1 – мужской, 2 – женский	1	40	61,5	25	38,5	$p = 0,942$, ОШ = 0,976 (0,51–1,869)
	2	59	62,1	36	37,9	
Форма эпилепсии: 1 – ФЭНЭ, 2 – ФСЭ	1	52	60,5	34	39,5	$p = 0,692$, ОШ = 0,879 (0,463–1,668)
	2	47	63,5	27	36,5	

3.2.4. Серийное и статусное течение приступов

Серийные приступы в анамнезе, включая однократные эпизоды, отмечали 58,8% пациентов ОГ, 56,9% М и 60% Ж, при этом начало эпилепсии с серийных приступов наблюдался у 6,9% пациентов ОГ, 12,3% М и 3,2% Ж (Таблица 44). Согласно вышеизложенному, у М примерно в 4 раза чаще дебют заболевания сопровождался серийными приступами ($p = 0,036$, ОШ = 4,304 (1,097–16,894)).

Таблица 44 – Серийные приступы в ОГ, у М и Ж ($n = 160$)

Вариант	ОГ, $n = 160$	М, $n = 65$	Ж, $n = 95$
В анамнезе	94 (58,8%)	37 (56,9%)	57 (60%)
Дебют с серийных приступов	11 (6,9%)	8 (12,3%)	3 (3,2%)

Течение эпилепсии со склонностью (30% и более эпизодов) к серийному течению приступов в анамнезе, отмечалось у 19% пациентов ОГ, 25,4% М и 14,5% Ж, а на момент осмотра в 14,8% случаев в ОГ, у 20,3% М и 10,8% Ж ($n = 142$). Таким образом, на момент начала исследования у М чаще, чем у Ж наблюдался данный вариант патоморфоза, но статистически значимых различий выявлено не было ($p = 0,116$, ОШ = 2,1 (0,82–5,37)), Таблицы 45, 48.

Таблица 45 – Склонность (30% и более эпизодов) к серийному течению приступов в ОГ, у М и Ж (n = 142)

<i>Вариант</i>	<i>ОГ, n = 142</i>	<i>М, n = 59</i>	<i>Ж, n = 83</i>
В анамнезе	27 (19%)	15 (25,4%)	12 (14,5%)
На момент первичного осмотра	21 (14,8%)	12 (20,3%)	9 (10,8%)

Склонность (30% и более эпизодов) к серийному течению приступов в анамнезе, была более характерна для течения ФЭНЭ и наблюдалась в 23,4% случаев. Для сравнения, у больных с ФСЭ данный показатель составлял 13,8%, однако достоверных различий не было выявлено ни при анализе всего периода заболевания ($p = 0,149$, $ОШ = 0,527$ (0,219–1,27)), ни на момент осмотра ($p = 0,153$, $ОШ = 1,149$ (0,451–2,927)), Таблицы 46, 48.

Таблица 46 – Склонность (30% и более эпизодов) к серийности приступов при ФЭНЭ и ФСЭ (n = 142)

<i>Форма эпилепсии</i>	<i>В анамнезе</i>	<i>На момент первичного осмотра</i>
ФЭНЭ, n = 77	18 (23,4%)	12 (15,6%)
ФСЭ, n = 65	9 (13,8%)	9 (13,8%)

В возрасте 18–29 лет, склонность (30% и более эпизодов) к серийному течению приступов на момент осмотра отмечались у 26,2% пациентов. С увеличением возраста отмечалось снижение по данному показателю до 2 и более раз, у больных 30–39 лет – 8,3%, 40–49 лет – 13%, 50–59 лет – 8,7%, 60–69 лет – 14,3%, 70 лет и старше – 0% ($p = 0,04$, $ОШ = 0,962$ (0,926–0,998)), Таблицы 47, 49.

Таблица 47 – Склонность (30% и более эпизодов) к серийности приступов на момент осмотра в зависимости от возраста пациента (n = 142)

<i>Вариант</i>	<i>Возраст (лет)</i>					
	18–29 n = 42	30–39 n = 36	40–49 n = 23	50–59 n = 23	60–69 n = 14	70 и старше n = 4
Склонность (30% и более эпизодов) к серийному течению приступов	11 (26,2%)	3 (8,3%)	3 (13%)	2 (8,7%)	2 (14,3%)	0 (0%)

По результатам нашего исследования были выявлены ряд факторов, статистически значительно повышающих вероятность формирования склонности (30% и более эпизодов) к серийному течению приступов. К ним относились эпилепсия в роду ($p = 0,011$, $ОШ = 5,089$ (1,442–17,965)), фебрильные приступы в анамнезе ($p = 0,029$, $ОШ = 4,129$ (1,157–14,734)), склероз гиппокампа ($p = 0,049$, $ОШ = 4,875$ (1,007–23,598)), высокая частота приступов в дебюте заболевания

($p = 0,002$, точный критерий Фишера), большое количество типов приступов ($p = 0,049$, ОШ = 3,578 (1,004–12,745)), Таблица 48.

Таблица 48 – Анализ влияния различных факторов на вероятность формирования склонности (30% и более эпизодов) к серийному течению приступов ($n = 142$)

		Склонность (30% и более эпизодов) к серийному течению приступов на момент первичного осмотра: 1 – нет, 2 – да				Значение p
		1		2		
		n	%	n	%	
Эпилепсия в роду: 1 – нет, 2 – да	1	114	87,7	16	12,3	$p = 0,011$, ОШ = 5,089 (1,442–17,965)
	2	7	58,3	5	41,7	
Склероз гиппокампа: 1 – нет, 2 – да	1	117	86,7	18	13,3	$p = 0,049$, ОШ = 4,875 (1,007–23,598)
	2	4	57,1	3	42,9	
Фебрильные приступы: 1 – нет, 2 – да	1	114	87,0	17	13,0	$p = 0,029$, ОШ = 4,129 (1,157–14,734)
	2	7	63,6	4	36,4	
Общая частота приступов в дебюте: 1 – редкие (около 1 раза в год), 2 – средняя частота (несколько раз в год), 3 – частые (1 раз в месяц и чаще)	1	18	90,0	2	10,0	$p = 0,002$, точный критерий Фишера
	2	49	94,2	3	5,8	
	3	54	77,1	16	22,9	
Пол: 1 – мужской, 2 – женский	1	47	79,7	12	20,3	$p = 0,116$, ОШ = 2,1 (0,82–5,37)
	2	74	89,2	9	10,8	
Форма эпилепсии: 1 – ФЭНЭ, 2 – ФСЭ	1	65	84,4	12	15,6	$p = 0,153$, ОШ = 1,149 (0,451–2,927)
	2	56	86,2	9	13,8	
Форма эпилепсии: 1 – ФЭНЭ, 2 – ФСЭ	1	59	76,6	18	23,4	$p = 0,149$, ОШ = 0,527 (0,219–1,27) в анамнезе (анализ за весь период с момента дебюта)
	2	56	86,2	9	13,8	

Отмечено также, что с возрастом снижается вероятность течения эпилепсии с частыми (30% и более эпизодов) серийными приступами ($p = 0,04$, ОШ = 0,962 (0,926–0,998)), которые более характерны у молодых пациентов (Таблица 49). Пол пациентов ($p = 0,116$, ОШ = 2,1 (0,82–5,37)) и форма эпилепсии – ФЭНЭ/ФСЭ ($p = 0,153$, ОШ = 1,149 (0,451–2,927)) существенно не влияли на риск развития склонности (30% и более эпизодов) к серийному течению приступов (Таблица 48). При этом было выявлено, что дебют заболевания с серийных приступов более характерен для мужчин ($p = 0,036$, ОШ = 4,304 (1,097–16,894)).

У 8,8% пациентов ОГ, 4,6% М и 11,6% Ж наблюдалось статусное течение приступов в анамнезе, при этом у 1,9% больных ОГ, 1,5% М и 2,1% Ж дебют заболевания сопровождался эпилептическим статусом (Таблица 50).

Таблица 49 – Зависимость между возрастом пациентов и склонностью к серийному (30% и более эпизодов) течению приступов ($n = 142$)

	<i>Склонность (30% и более эпизодов) к серийному течению приступов на момент первичного осмотра: 1 – нет, 2 – да</i>						<i>Значение p</i>
	1			2			
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	
Возраст (лет)	38,0	29,0	52,0	29,0	21,0	41,0	$p = 0,04$, ОШ = 0,962 (0,926–0,998)

Таблица 50 – Статусное течение приступов в ОГ, у М и Ж ($n = 160$)

<i>Вариант</i>	<i>ОГ, n = 160</i>	<i>М, n = 65</i>	<i>Ж, n = 95</i>
В анамнезе	14 (8,8%)	3 (4,6%)	11 (11,6%)
Дебют с ЭС	3 (1,9%)	1 (1,5%)	2 (2,1%)

Течение эпилепсии у Ж несколько чаще характеризовалось, как дебютом с эпилептического статуса, так и эпизодами статусного течения в анамнезе, однако при этом, статистически значимой взаимосвязи выявлено не было ни в первом ($p = 0,796$, ОШ = 1,376 (0,122–15,502)), ни во втором случае ($p = 0,126$, ОШ = 2,706 (0,724–10,112)), Таблицы 50, 52.

Статусное течение приступов в анамнезе наблюдалось у 9,3% пациентов с ФЭНЭ и 8,1% пациентов с ФСЭ ($p = 0,79$, ОШ = 0,86 (0,284–2,603)). Дебют заболевания с эпилептического статуса чаще наблюдался при ФСЭ, в 1,2 и 2,7% соответственно, однако и в этом случае значимых различий выявлено не было ($p = 0,474$, ОШ = 2,36 (0,210–26,578)), Таблицы 51, 52.

Таблица 51 – Статусное течение приступов в анамнезе при ФЭНЭ и ФСЭ ($n = 160$)

<i>Вариант</i>	<i>ФЭНЭ, n = 86</i>	<i>ФСЭ, n = 74</i>
В анамнезе	8 (9,3%)	6 (8,1%)
Дебют с ЭС	1 (1,2%)	2 (2,7%)

При комплексном анализе факторов патоморфоза было выявлено, что склероз гиппокампа статистически значимо повышал вероятность развития эпилептического статуса ($p = 0,001$, ОШ = 11,28 (2,612–48,712)), чего не было отмечено при наличии ЧМТ, ИИ, ГИ, НИ, ПСП, О, АРК, АРС, ДЗ. В свою очередь склероз гиппокампа ассоциировался с фебрильными приступами в анамнезе ($p = 0,004$, точный критерий Фишера). Пол ($p = 0,126$, ОШ = 2,706 (0,724–10,112)), форма эпилепсии – ФЭНЭ/ФСЭ ($p = 0,79$, ОШ = 0,86 (0,284–2,603)), как было уже отмечено (Таблица 52), а также возраст пациентов ($p = 0,667$, ОШ = 0,991 (0,953–1,031)) существенно не влияли на риск развития эпилептического статуса.

Таблица 52 – Зависимость между различными факторами и вероятностью развития эпилептического статуса (n = 160)

		Статусное течение приступов в анамнезе: 1 – нет, 2 – да				Значение p
		1		2		
		n	%	n	%	
Склероз гиппокампа: 1 – нет, 2 – да	1	141	93,4	10	6,6	p = 0,001, ОШ = 11,28 (2,612–48,712)
	2	5	55,6	4	44,4	
Пол: 1 – мужской, 2 – женский	1	62	95,4	3	4,6	p = 0,126, ОШ = 2,706 (0,724–10,112)
	2	84	88,4	11	11,6	
Форма эпилепсии: 1 – ФЭНЭ, 2 – ФСЭ	1	78	90,7	8	9,3	p = 0,79, ОШ = 0,86 (0,284–2,603)
	2	68	91,9	6	8,1	

Клинический случай

Первичный прием от 01.02.2017. Пациентка Б., возраст 29 лет. Дебют эпилепсии в возрасте 25 лет. Приступ дебюта – БТКП с ФД, второй приступ ФП с НС, возник через 2 месяца. Диагноз «эпилепсия» был установлен своевременно, после второго приступа. Фебрильные приступы в анамнезе не отмечались.

Типы приступов в клинической картине:

БТКП с ФД (с 25-летнего возраста по настоящее время), постепенное начало с вегетативной, абдоминальной ауры, нарушение сознания, падение (при бодрствовании), тонико-клонические судороги с прикусом языка, продолжительностью до 2 минут, с последующей постприступной спутанностью (дезориентация, нарушения памяти и речи) до 15 минут. Частота приступов в дебюте и в настоящее время: днем – единичные, ночью во сне – частые, до 3 раз в неделю. Факторы провокации: стресс.

ФП с НС (с 25-летнего возраста по настоящее время) – постепенное начало с вегетативной и абдоминальной ауры, нарушение сознания, оральные, кистевые и амбулаторные автоматизмы, тоническое напряжение правой руки, продолжительностью до 2 минут с последующей постприступной спутанностью (дезориентация, нарушения памяти и речи) до 5 минут. Частота приступов в дебюте – 3 раза в неделю, в динамике – максимальная до 6 раз в день, в настоящее время – 3–4 раза в неделю. Приступы отмечались днем. Факторы провокации: стресс, положительные эмоции.

Эпилепсии в роду не выявлено. Перинатальный период – без особенностей. Взаимосвязи между приступами и менструацией не отмечалось. Из перенесенных заболеваний: ОРВИ, детские инфекции. COMPLAINT – 100%, учет приступов по дневнику – 100%. Затруднена социальная адаптация (трудоустройство).

По результатам дневного ВЭЭГ-мониторинга от 05.05.2015 и ЭЭГ от 09.08.2016 – эпилептиформной активности не выявлено. По данным МРТ от 2016 – незначительная наружная

гидроцефалия. Тестирование: шкала MMSE – 24 балла (легкие когнитивные нарушения), шкала FAB – 16 баллов (норма), шкала HADS Тревога – 17 баллов (клинически выраженная тревога), шкала HADS депрессия 12 баллов (клинически выраженная депрессия).

Лекарственный анамнез: стартовая терапия эпилепсии (возраст с 25 до 26 лет) с вальпроата до 900 мг/сут, который был отменен из-за повышения веса на 15 кг и отсутствия эффекта. В последующем принимала леветирацетам до 2000 мг/сут, который был отменен ввиду неэффективности, карбамазепин до 600 мг/сут, на фоне которого отмечался кратковременный (6 месяцев) положительный эффект в виде прекращения приступов, после чего на фоне стресса приступы возобновились. Далее, замена на окскарбазепин до 1200 мг/сут с незначительным положительным эффектом в виде уменьшения частоты приступов. Ввиду недостаточной эффективности окскарбазепина в схему лечения с 2016 года добавили ламотриджин до 200 мг/сут. На момент первичного осмотра принимает окскарбазепин 600 мг/сут + ламотриджин 200 мг/сут. Частота приступов БТКП с ФД/ФП с НС до 3–4 раз в неделю.

С учетом вышеизложенного, пациентке был установлен диагноз согласно классификации эпилепсии и эпилептических приступов МПЭЛ 2017: Фокальная эпилепсия неизвестной этиологии. Фокальные приступы с нарушением сознания (ФП с НС). Билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным дебютом (БТКП с ФД).

В рамках исследования, пациентке было рекомендовано увеличение дозы ламотриджина до 400 мг/сут и прекращение снижения дозы окскарбазепина под контролем эффективности (ведение дневника приступов) и переносимости. Из инструментальных исследований были рекомендованы проведение высокопольного МРТ (3 Тл) в режиме эпилептологического сканирования с целью уточнения состояния гиппокампов, и ночного ЭЭГ-видеомониторинга; из лабораторных – ОАК и биохимический анализ крови. Также была рекомендована консультация психотерапевта для коррекции тревожно-депрессивных нарушений.

Повторный прием от 30.08.2017. Пациентка принимает ламотриджин 400 мг/сут. Самостоятельно полностью отменила окскарбазепин. На этом фоне частота приступов БТКП с ФД – 1 раз в неделю, ФП с НС – ежедневные. Ламотриджин принимает и в оригинальной форме, и в виде дженериковых аналогов. При переходе на аналоги отмечает выраженное учащение приступов. Данные МРТ (1,5 Тл) от 2.07.2017 – умеренное расширение наружного ликворного пространства. Киста шишковидной железы. Пациентке, с учетом клинико-анамнестических данных, рекомендовано постепенное увеличение дозы карбамазепина до 1200 мг/сут и проведение ночного ЭЭГ-видеомониторинга, а также консультация эпилептолога, на этапе подбора терапии 1 раз в 2–3 месяца или чаще с учетом эффективности и переносимости препаратов.

Повторный прием от 25.09.2018. Пациентка принимает ламотриджин 400 мг/сут. Частота приступов БТКП с ФД – до 4 раз в месяц, ФП с НС – ежедневные. При попытке добавить в схему терапии карбамазепин, на дозе 200 мг/сут стали отмечаться побочные эффекты (слабость, заторможенность, неустойчивость при ходьбе), по причине которых препарат был отменен. По результатам дневного ЭЭГ-видеомониторинга от 04.09.2017 – выявлена региональная эпилептиформная активность в левой височной области, в виде острых волн, комплексов острая медленная волна амплитудой 100–200 мкВ, а также зарегистрирован фокальный приступ с нарушением сознания и иктальным паттерном в левой височной области. Лабораторная диагностика: ОАК и биохимический анализ крови – без особенностей. Было рекомендовано добавить в схему терапии бриварацетам с постепенным увеличением дозы до 200 мг/сут под контролем эффективности и переносимости.

Повторный прием от 20.12.2019. Пациентка принимает ламотриджин 400 мг/сут. Частота приступов БТКП с ФД – до 4 раз в месяц, ФП с НС – ежедневные. Рекомендации по терапии, касающиеся добавления в схему терапии бриварацетама выполнены не были. По результатам МРТ (3 Тл) в режиме эпилептологического сканирования от 2019 патологических изменений гиппокампов и других эпилептогенных структурных изменений головного мозга не выявлено. Пациентке рекомендовано добавление в схему терапии топирамата с постепенным увеличением до 200 мг/сут под контролем эффективности и переносимости, ведение дневника приступов, а также регулярный контроль лабораторных анализов (ОАК, биохимический анализ крови) и УЗИ почек.

Данный клинический пример иллюстрирует случай ранней диагностики медиальной височной эпилепсии. Одна из причин своевременного установления диагноза – дебют с «тяжелых» типов приступов (БТКП с ФД/ФП с НС) и их высокая частота в начале заболевания. В течение короткого времени (2 месяца), на фоне отсутствия терапии к БТКП с ФД присоединился новый тип приступов – ФП с НС, что наряду с высокой частотой приступов в дебюте может свидетельствовать о высокой динамике процессов трансформации эпилептической системы и высоком риске развития фармакорезистентности. Частые и тяжелые приступы в данном случае стали причиной резкого снижения качества жизни, социальной дезадаптации (трудности при трудоустройстве), развития когнитивных и выраженных тревожно-депрессивных нарушений. Лекарственный анамнез отражает типичные ошибки фармакотерапии эпилепсии: назначение препаратов без учета формы эпилепсии и типа приступов, а также их использование в низких дозах. Низкая эффективность лечения отчасти может быть обусловлена заменой оригинальных препаратов на дженериковые аналоги. Среди побочных эффектов стоит отметить увеличение веса в ответ на прием ВПА и характерные для КБЗ проявления нейротоксичности.

3.2.5. Ремиссия и рецидив после ремиссии

На момент первичного осмотра, в ремиссии (отсутствие приступов более 12 месяцев) находились только 16 (10%) из 160 пациентов ОГ, 2 (3,1%) М и 14 (14,7%) Ж. Все больные, находящиеся в ремиссии, принимали АЭП. На фоне терапии еще у 40 (25%) пациентов ОГ, 14 (21,5%) М и 26 (27,4%) Ж, в клинической картине отмечался значимый эффект в виде снижения частоты приступов ($> 50\%$) или прекращения тяжелых типов приступов (БТКП с ФД/ФП с НС). У остальных 104 (65%) пациентов ОГ, 49 (75,4%) М и 55 (57,9%) Ж, на момент начала исследования течение эпилепсии сопровождалось частыми и/или тяжелыми неконтролируемыми приступами.

Нами был проведен комплексный анализ факторов потенциально способных повлиять на вероятность достижения ремиссии на фоне лечения АЭП. Было отмечено, что у пациентов с длительным анамнезом ремиссия отмечалась чаще ($p = 0,039$, критерий Манна – Уитни). Шанс достижения ремиссии был выше в группе больных с ФСЭ (нетерминальная ремиссия: $p = 0,02$, ОШ = 2,273 (1,139–4,535)) и тех, у кого отмечались изолированные дневные приступы бодрствования в сравнении с теми у кого были ночные приступы сна или в любое время суток ($p = 0,044$, точный критерий Фишера). Использование оригинальных АЭП ($p = 0,018$, точный критерий Фишера), хороший ответ на стартовую терапию ($p < 0,001$, критерий Манна – Уитни), рациональность стартовой ($p = 0,005$, ОШ = 2,927 (1,394–6,146)) и проводимой ($p = 0,004$, ОШ = 20,571 (2,619–161,56)) терапии, также являлись важными факторами, определяющими высокую вероятность ремиссии у пациентов с фокальной эпилепсией. Высокая частота приступов в дебюте (средняя частота по сравнению с редкими: $p = 0,003$, ОШ = 0,201 (0,07–0,577)), высокая частота по сравнению с редкими: $p = 0,003$, ОШ = 0,212 (0,077–0,587)), большое количество типов приступов ($p < 0,001$, критерий Манна – Уитни) и наличие серийных приступов ($p = 0,002$, ОШ = 0,26 (0,112–0,603)) в анамнезе, наоборот, снижали шанс положительного патоморфоза с длительным устойчивым контролем над приступами (Таблица 53).

Анализ зависимости между полом ($p = 0,598$, ОШ = 1,205 (0,602–2,413)), возрастом ($p = 0,331$, критерий Манна – Уитни) и вероятностью достижения ремиссии, статистически значимых различий не выявил (Таблицы 53, 54).

В рамках работы проводился анализ факторов, обладающих потенциалом дестабилизировать течение эпилепсии у пациентов с ремиссией и вызвать рецидив приступов. Вероятность срыва ремиссии повышалась при провокации приступов, например, при физическом переутомлении ($p = 0,001$, точный критерий Фишера) и некомплаентном поведении ($p = 0,039$, критерий Манна – Уитни). К этому следует добавить, что у некоторых пациентов, рецидив приступов отмечался на фоне приема проэпилептогенных лекарственных средств.

Таблица 53 – Анализ влияния различных факторов на вероятность достижения ремиссии у взрослых пациентов с фокальной эпилепсией (n = 160)

	<i>Ремиссия в анамнезе (отсутствие приступов более 12 месяцев): 1 – нет, 2 – да</i>					<i>Значение p</i>
	1		2			
	n	%	n	%		
Пол: 1 – мужской, 2 – женский	1	47	72,3	18	27,7	p = 0,598, ОШ = 1,205 (0,602–2,413)
	2	65	68,4	30	31,6	
Ответ на стартовую (первую) терапию: 1 – прекращение приступов, 2 – уменьшение частоты приступов более чем на 50%, 3 – уменьшение частоты приступов менее чем на 50%, 4 – без эффекта (ГТ, n = 136)	1	6	21,4	22	78,6	p < 0,001, критерий Манна – Уитни
	2	11	68,7	5	31,3	
	3	5	83,3	1	16,7	
	4	67	77,9	19	22,1	
Форма эпилепсии: 1 – ФЭНЭ, 2 – ФСЭ	1	67	77,9	19	22,1	p = 0,02, ОШ = 2,273 (1,139–4,535)
	2	45	60,8	29	39,2	
Общая частота приступов в дебюте: 1 – редкие (около 1 раза в год), 2 – средняя частота (несколько раз в год), 3 – частые (1 раз в месяц и чаще)	1	8	38,1	13	61,9	p = 0,003, ОШ = 0,201 (0,07–0,577) 2 в сравнении с 1 p = 0,003, ОШ = 0,212 (0,077–0,587) 3 в сравнении с 1
	2	46	75,4	15	24,6	
	3	58	74,4	20	25,6	

Таблица 54 – Зависимость между возрастом и вероятностью достижения ремиссии на фоне рациональной фармакотерапии эпилепсии (n = 122)

	<i>Ремиссия (отсутствие приступов более 12 месяцев) на момент повторного осмотра: 1 – нет, 2 – да</i>						<i>Значение p</i>
	1			2			
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	
Возраст (лет)	39,0	29,0	53,0	35,0	27,0	46,0	p = 0,331, критерий Манна – Уитни

Анализируя структуру наиболее частых провокаторов приступов, было замечено, что высокая температура окружающей среды часто провоцирует приступы у пациентов с фебрильными приступами в анамнезе (p = 0,004, точный критерий Фишера) и при наличии ФП с НС в клинической картине (p = 0,001, точный критерий Фишера). Фебрильные приступы в анамнезе, в свою очередь, ассоциировались с развитием склероза гиппокампа (p = 0,004, точный критерий Фишера) и наличием ФП с НС в клинической картине заболевания (p = 0,003, точный критерий Фишера). При наличии сосудистых аномалий ГМ (кавернозная ангиома, АВМ), значимым провокатором была гипертермия (p = 0,031, точный критерий Фишера), а алкогольная провокация, часто ассоциировалась с мужским полом (p = 0,003, точный критерий Фишера).

Как было отмечено выше, комплаентность играет значимую роль в поддержании стабильности ремиссии и снижает риск рецидива приступов. При анализе факторов, влияющих на при-

верженность лечению, было выявлено, что хорошие показатели комплаентности ассоциировались с женским полом ($p = 0,024$, критерий Манна – Уитни), более старшим возрастом ($R_s = 0,212$, $p = 0,019$), ведением дневника приступов ($p = 0,043$, критерий Манна – Уитни), а также с пациентами с ФСЭ ($p = 0,026$, критерий Манна – Уитни). К дополнительным факторам относились сопутствующие нарушения ($p = 0,004$, критерий Манна – Уитни) и связанная с ними комедикация ($p = 0,045$, критерий Манна – Уитни).

К статистически значимым факторам некомплаентности относились неуверенность в диагнозе ($p < 0,001$, критерий Манна – Уитни), в том числе из-за недостаточной информированности об эпилепсии ($p < 0,001$, критерий Манна – Уитни), отсутствие веры в успех лечения и мотивации при установленном диагнозе и назначенной терапии ($p = 0,002$, критерий Манна – Уитни), отсутствие эффекта от терапии ($p = 0,016$, критерий Манна – Уитни), или, наоборот, слишком быстрый эффект и самостоятельная отмена, в связи с мнением пациента о полном излечении ($p < 0,001$, критерий Манна – Уитни). К факторам риска относилась беременность, во время которой пациентки с целью не навредить плоду отменяли лечение ($p = 0,013$, критерий Манна – Уитни). Дополнительными значимыми причинами некомплаентности являлись выраженная (11 и менее баллов по шкале FAB) лобная деменция ($R_s = 0,176$, $p = 0,038$), недоступность специализированной эпилептологической помощи ($p = 0,014$, критерий Манна – Уитни) и недоступность АЭП ($p = 0,001$, критерий Манна – Уитни). Некомплаентное поведение также было характерно для пациентов, употребляющих алкоголь ($p < 0,001$, критерий Манна – Уитни), среди которых статистически значимо чаще встречались пациенты мужского пола ($p = 0,001$, точный критерий Фишера).

Рецидив приступов после длительной ремиссии, являлся независимым от пола ($p = 0,229$, точный критерий Фишера), возраста ($p = 0,407$, критерий Манна – Уитни) и формы эпилепсии – ФЭНЭ/ФСЭ ($p = 0,451$, точный критерий Фишера) вариантом патоморфоза заболевания (Таблица 55).

Таблица 55 – Анализ зависимости между различными факторами и вероятностью рецидива приступов у взрослых пациентов с фокальной эпилепсией ($n = 48$)

		<i>Рецидив после длительной (более 12 месяцев) ремиссии в анамнезе: 1 – нет, 2 – да</i>				<i>Значение p</i>
		1		2		
		n	%	n	%	
Пол: 1 – мужской, 2 – женский	1	1	5,6	17	94,4	p = 0,229, точный критерий Фишера
	2	7	23,3	23	76,7	
Форма эпилепсии: 1 – ФЭНЭ, 2 – ФСЭ	1	2	10,5	17	89,5	p = 0,451, точный критерий Фишера
	2	6	20,7	23	79,3	

3.2.6. Аггравация эпилепсии и возникновение побочных эффектов

В рамках исследования, в группе из 140 (100%) пациентов, 54 (38,6%) М и 86 (61,4%) Ж, имеющих опыт использования АЭП, было выявлено 8 (5,7%) случаев «аггравации» приступов, у 1 (1,9%) М и 7 (8,1%) Ж. Статистически значимо повышался риск аггравации приступов при проведении политерапии ($p = 0,048$, точный критерий Фишера), а также у пациентов с ФЭНЭ в сравнении с ФСЭ ($p = 0,006$, точный критерий Фишера), Таблица 56.

При анализе зависимости между полом ($p = 0,152$, точный критерий Фишера), возрастом пациентов ($p = 0,599$, ОШ = 1,013 (0,966–1,063)) и вероятностью аггравации приступов статистически значимых различий не отмечалось (Таблицы 56, 57).

Таблица 56 – Анализ влияния различных факторов на вероятность развития феномена аггравации у взрослых пациентов, имеющих опыт использования АЭП в анамнезе ($n = 140$)

	Аггравация приступов в анамнезе: 1 – нет, 2 – да					Значение p
	1		2			
	n	%	n	%		
Пол: 1 – мужской, 2 – женский	1	53	98,1	1	1,9	$p = 0,152$, точный критерий Фишера
	2	79	91,9	7	8,1	
Форма эпилепсии: 1 – ФЭНЭ, 2 – ФСЭ.	1	64	88,9	8	11,1	$p = 0,006$, точный критерий Фишера
	2	68	100,0	0	0,0	
Вид терапии на момент первичного осмотра: 1 – монотерапия, 2 – политерапия (ГТ на момент первичного осмотра, $n = 136$)	1	87	97,8	2	2,2	$p = 0,048$, точный критерий Фишера
	2	42	89,4	5	10,6	

Таблица 57 – Зависимость между возрастом и аггравацией приступов в анамнезе у взрослых пациентов, имеющих опыт использования АЭП в анамнезе ($n = 140$)

	Аггравация приступов в анамнезе: 1 – нет, 2 – да						Значение p
	1			2			
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	
Возраст (лет)	36,5	28,5	50,0	35,5	30,0	54,0	$p = 0,599$, ОШ = 1,013 (0,966–1,063)

Анализ данных с момента начала терапии до первичного осмотра, позволил выявить наличие ПЭ на АЭП у 52,9% пациентов ГТ, 46,2% М и 57,1% Ж. К ним относились, как транзиторные ПЭ, которые нивелировались с течением времени, так и стойкие, по причине которых производилась отмена/замена АЭП, число которых составило 29,4% в ГТ, 28,9% у М и 29,8% у Ж (Таблица 58).

По результатам работы было отмечено, что с увеличением возраста повышалась вероятность развития ПЭ ($p = 0,018$, ОШ = 1,031 (1,005–1,058)), Таблица 59. Кроме этого, стоит отметить, что с возрастом нарастала частота сопутствующих нарушений ($p = 0,001$, ОШ = 1,047

(1,019–1,075)), связанная с этим комедикация ($p < 0,001$, ОШ = 1,057 (1,03–1,084)) и в целом увеличивалось количество принимаемых лекарственных средств ($R_s = 0,367$, $p < 0,001$).

Таблица 58 – Побочные эффекты в анамнезе в ГТ, у М и Ж ($n = 136$)

Вариант	ГТ, $n = 136$	М, $n = 52$	Ж, $n = 84$
Всего случаев ПЭ	72 (52,9%)	24 (46,2%)	48 (57,1%)
ПЭ с отменой АЭП	40 (29,4%)	15 (28,9%)	25 (29,8%)

Таблица 59 – Зависимость между возрастом и вероятностью развития побочных эффектов у взрослых пациентов в ГТ ($n = 136$)

	Побочные эффекты были, но без отмены/замены АЭП: 1 – нет, 2 – да						Значение p
	1			2			
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	
Возраст (лет)	33,0	28,0	46,0	40,0	32,0	55,0	$p = 0,018$, ОШ = 1,031 (1,005–1,058)

Наличие сопутствующих заболеваний у пациентов, принимающих АЭП, статистически значимо повышало риск развития ПЭ ($p = 0,001$, ОШ = 5,857 (1,898–18,074)), Таблица 60.

Таблица 60 – Влияние сопутствующих заболеваний на вероятность возникновения побочных эффектов у взрослых пациентов с фокальной эпилепсией (при осмотре в динамике, $n = 122$)

	Побочные эффекты на АЭП, назначенных по результатам первичного осмотра: 1 – нет, 2 – да				Значение p	
	1		2			
	n	%	n	%		
Сопутствующие нарушения: 1 – нет, 2 – да	1	41	91,1	4	8,9	$p = 0,001$, ОШ = 5,857 (1,898–18,074)
	2	49	63,6	28	36,3	

Комедикация, назначенная по поводу сопутствующих заболеваний, увеличивала риск развития ПЭ ($p = 0,015$, ОШ = 3 (1,213–7,418)). При сравнении пациентов с различными формами эпилепсии – ФЭНЭ/ФСЭ, было выявлено, что с высоким риском развития ПЭ ассоциируется ФЭНЭ ($p = 0,013$, ОШ = 2,601 (1,225–5,525)), Таблица 61.

По результатам анализа, было отмечено, что с увеличением количества попыток терапии ($p < 0,001$, критерий Манна – Уитни) увеличивался риск развития ПЭ (Таблица 62). При детальном анализе ПЭ, связанных с АЭП, было выявлено, что применение ТПМ ассоциировалось со снижением веса пациентов ($p = 0,001$, точный критерий Фишера), а применение ВПА с тромбоцитопенией ($p = 0,012$, точный критерий Фишера) и увеличением массы тела ($p = 0,002$, точный критерий Фишера).

Таблица 61 – Анализ влияния различных факторов на вероятность развития побочных эффектов у взрослых пациентов, имеющих опыт использования АЭП в анамнезе

		<i>Побочные эффекты были, но без отмены/замены АЭП: 1 – нет, 2 – да</i>				<i>Значение p</i>
		1		2		
		n	%	n	%	
Комедикация: 1 – нет, 2 – да (осмотр в динамике, n = 122)	1	75	83,3	15	16,7	p = 0,015, ОШ = 3 (1,213–7,418)
	2	20	62,5	12	37,5	
Форма эпилепсии: 1 – ФЭНЭ, 2 – ФСЭ (n = 140)	1	43	59,7	29	40,3	p = 0,013, ОШ = 2,601 (1,225–5,525)
	2	54	79,4	14	20,6	

Эпилепсия в роду ($p = 0,012$, точный критерий Фишера) и применение ВПА ($p < 0,001$, точный критерий Фишера) повышали риск развития ПЭ и в частности тех, выраженность которых требовала отмены АЭП.

Пол пациентов в целом не влиял на вероятность развития ПЭ ($p = 0,166$, ОШ = 1,633 (0,814–3,278)), Таблица 62. Однако если анализировать такой побочный эффект, как увеличение массы тела в ответ на применение АЭП, то статистически значимо чаще, он наблюдался у женщин ($p = 0,047$, точный критерий Фишера).

Таблица 62 – Анализ влияния различных факторов на вероятность развития побочных эффектов у взрослых пациентов с фокальной эпилепсией в ГТ (n = 136)

		<i>Побочные эффекты на АЭП в анамнезе: 1 – нет, 2 – да</i>				<i>Значение p</i>
		1		2		
		n	%	n	%	
Количество попыток терапии в анамнезе (1 препарат = 1 попытка)	1	37	58,7	14	19,2	p < 0,001, критерий Манна – Уитни
	2	11	17,5	24	32,9	
	3	7	11,1	18	24,7	
	4	6	9,5	10	13,7	
	5	2	3,2	4	5,5	
	6	0	0,0	2	2,7	
	7	0	0,0	1	1,4	
Пол: 1 – мужской, 2 – женский	1	28	44,4	24	32,9	p = 0,166, ОШ = 1,633 (0,814–3,278)
	2	35	55,6	49	67,1	

3.2.7. Эффективность терапии и формирование фармакорезистентности

Ремиссия (отсутствие приступов более 12 месяцев) на момент начала исследования отмечалась только у 16 (11,8%) из 136 пациентов ГТ, 2 (3,9%) М и 14 (16,7%) Ж, снижение частоты приступов более чем на 50% – у 23 (16,9%) пациентов ГТ, 8 (15,4%) М и 15 (17,9%) Ж, снижение частоты приступов менее чем на 50% – у 8 (5,9%) пациентов ГТ, 5 (9,6%) М и 3 (3,6%) Ж.

Еще у 17 (12,5%) пациентов ГТ, 6 (11,5%) М и 11 (13,1%) Ж, на фоне существующей терапии прекратились тяжелые типы приступов, например, БТКП с ФД и/или ФП с НС, но сохранились ФП без НС. У остальных 72 (52,9%) пациентов ОГ, 31 (59,6%) М и 41 (48,8%) Ж отсутствовал терапевтический эффект (Таблица 63).

Таблица 63 – Эффективность терапии на момент первичного осмотра в ГТ у М и Ж (n = 136)

<i>Вариант</i>	<i>ГТ, n = 136</i>	<i>М, n = 52</i>	<i>Ж, n = 84</i>
Без эффекта	72 (52,9%)	31 (59,6%)	41 (48,8%)
Снижение частоты приступов < 50%	8 (5,9%)	5 (9,6%)	3 (3,6%)
Снижение частоты приступов > 50%	23 (16,9%)	8 (15,4%)	15 (17,9%)
Прекращение тяжелых типов приступов: (БТКП с ФД/ФП с НС)	17 (12,5%)	6 (11,5%)	11 (13,1%)
Ремиссия	16 (11,8%)	2 (3,9%)	14 (16,7%)

Во всех возрастных группах (18–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69, 70 лет и старше) около половины и более пациентов ГТ на момент осмотра не отмечали эффекта от проводимой терапии. Значимое улучшение течения эпилепсии под влиянием АЭП, в виде снижения частоты приступов > 50% или прекращения приступов с нарушением сознания (БТКП с ФД, ФП с НС), относящихся к тяжелым типам приступов по шкале NHS3, наблюдалось у 34,3% пациентов в возрасте 18–29, 33,4% – в возрасте 30–39, 27,3% – в возрасте 40–49, 27,2% – в возрасте 50–59, 18,2% – в возрасте 60–69 и 0% – в возрасте 70 лет и старше. Полная ремиссия отмечалась в 14,3% случаев в возрасте 18–29, 14,3% – в возрасте 30–39, 13,6% – в возрасте 40–49, 0% – в возрасте 50–59, 9,1% – в возрасте 60–69 и 25% – в возрасте 70 лет и старше. Таким образом, самая низкая эффективность терапии отмечалась в возрасте 50–59 лет, а наиболее существенные результаты терапии наблюдались у пациентов 18–29 лет (Таблица 64).

Таблица 64 – Эффективность терапии на момент первичного осмотра в разном возрасте в ГТ (n = 136)

<i>Вариант</i>	<i>Возраст (лет)</i>					
	18–29 (ГТ) n = 35	30–39 (ГТ) n = 42	40–49 (ГТ) n = 22	50–59 (ГТ) n = 22	60–69 (ГТ) n = 11	70 и стар- ше (ГТ) n = 4
Без эффекта	16 (45,7%)	19 (45,2%)	13 (59,1%)	15 (68,2%)	7 (63,6%)	2 (50%)
Снижение частоты приступов < 50%	2 (5,7%)	3 (7,1%)	0 (0%)	1 (4,6%)	1 (9,1%)	1 (25%)
Снижение частоты приступов > 50%	5 (14,3%)	8 (19,1%)	5 (22,7%)	3 (13,6%)	2 (18,2%)	0 (0%)
Прекращение тяжелых типов при- ступов: БТКП с ФД/ФП с НС	7 (20%)	6 (14,3%)	1 (4,6%)	3 (13,6%)	0 (0%)	0 (0%)
Ремиссия	5 (14,3%)	6 (14,3%)	3 (13,6%)	0 (0%)	1 (9,1%)	1 (25%)

У 54,3% пациентов с ФЭНЭ и 51,5% пациентов с ФСЭ, принимающих на момент первичного осмотра АЭП, не наблюдалось эффекта от терапии. Значимый результат в виде снижения частоты приступов $> 50\%$ или прекращения тяжелых типов приступов с нарушением сознания (БТКП с ФД, ФП с НС) отмечался в 30% случаев ФЭНЭ и 28,8% случаев ФСЭ. Полная ремиссия отмечалась у 10% пациентов с ФЭНЭ и 13,6% пациентов с ФСЭ. Согласно вышеизложенному, на момент первичного осмотра существенных различий в эффективности терапии ФЭНЭ и ФСЭ не наблюдалось (Таблица 65).

Таблица 65 – Эффективность терапии на момент первичного осмотра при ФЭНЭ и ФСЭ в ГТ (n = 136)

<i>Вариант</i>	<i>ФЭНЭ (ГТ), n = 70</i>	<i>ФСЭ (ГТ), n = 66</i>
Без эффекта	38 (54,3%)	34 (51,5%)
Снижение частоты приступов $< 50\%$	4 (5,7%)	4 (6,1%)
Снижение частоты приступов $> 50\%$	11 (15,7%)	12 (18,2%)
Прекращение тяжелых типов приступов: БТКП с ФД/ФП с НС.	10 (14,3%)	7 (10,6%)
Ремиссия	7 (10%)	9 (13,6%)

При анализе факторов, влияющих на эффективность терапии эпилепсии и риск развития фармакорезистентности (отсутствие эффекта после рационального применения 2–3 АЭП в моно- или комбинированной терапии), было выявлено, что рациональность стартовой терапии ($p < 0,001$, критерий Крускала – Уоллиса), хороший ответ на нее ($R_s = 0,653$, $p < 0,001$), а также изолированные дневные приступы бодрствования в сравнении с ночными приступами сна и приступами в любое время суток ($p = 0,03$, критерий Крускала – Уоллиса), статистически значимо повышали вероятность успеха лечения.

Низкая эффективность терапии и высокий риск формирования резистентного течения наблюдались у пациентов с серийными приступами ($p = 0,002$, критерий Манна – Уитни), при смене приуроченности приступов ко времени суток ($p < 0,001$, критерий Манна – Уитни), наличии ФП с НС в клинической картине ($p = 0,002$, критерий Манна – Уитни), провоцирующих факторов ($p = 0,013$, критерий Манна – Уитни) и врожденных аномалий развития ГМ ($p = 0,016$, точный критерий Фишера). Дополнительными значимыми причинами были применение нерациональных схем терапии ($p < 0,001$, критерий Крускала – Уоллиса) и некомплаентность ($p = 0,002$, критерий Манна – Уитни). Наличие эпилептиформных изменений на ЭЭГ не коррелировало с эффективностью лечения ($p = 0,118$, критерий Манна – Уитни), Таблица 66.

Высокая частота ($R_s = 0,446$, $p < 0,001$), и большое количество типов приступов ($R_s = 0,356$, $p < 0,001$) на первичном осмотре ассоциировалась с низкой эффективностью лече-

ния и высоким риском развития фармакорезистентности в последующем. Оценка проводилась на повторном приеме после рациональной коррекции фармакотерапии.

Таблица 66 – Анализ влияния различных факторов на эффективность терапии (оценка общей частоты приступов в динамике) у взрослых пациентов с фокальной эпилепсией (n = 104)

	<i>Эффективность терапии (оценка общей частоты приступов в динамике) *</i>								Значение p	
	1		2		3		4			
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Серийные приступы в анамнезе: 1 – нет, 2 – да	1	36	78,3	2	4,3	0	0,0	8	17,4	p = 0,002, критерий Манна – Уитни
	2	25	43,1	13	22,4	4	6,9	16	27,6	
Эпилептиформные изменения на ЭЭГ/ЭЭГ-видеомониторинге: 1 – нет, 2 – да	1	33	66	6	12	3	6	8	16	p = 0,118, критерий Манна – Уитни
	2	28	51,9	9	16,7	1	1,9	16	29,6	
Пол: 1 – мужской, 2 – женский	1	29	64,4	6	13,3	1	2,2	9	20,0	p = 0,304, критерий Манна – Уитни
	2	32	54,2	9	15,3	3	5,1	15	25,4	
Форма эпилепсии: 1 – ФЭНЭ, 2 – ФСЭ	1	35	61,4	5	8,8	2	3,5	15	26,3	p = 0,894, критерий Манна – Уитни
	2	26	55,3	10	21,3	2	4,3	9	19,1	

Примечание. * – 1 – прекращение приступов, 2 – уменьшение частоты приступов более чем на 50%, 3 – уменьшение частоты приступов менее чем на 50%, 4 – без эффекта

Согласно большинству отечественных и зарубежных исследований, высокая эффективность терапии коррелирует с ее своевременностью и рациональностью. Чем раньше пациент начинает лечение, чем меньше приступов до начала приема АЭП, тем выше шанс успеха терапии. Своевременное начало терапии сопряжено с ранней диагностикой эпилепсии. По результатам нашего исследования ранняя диагностика ассоциировалась с дебютом эпилепсии с серийного течения приступов (p = 0,024, точный критерий Фишера), а также с ФСЭ (p = 0,011, критерий Хи-квадрат), при которой выявленные на МРТ ГМ структурные изменения способствовали более детальному обследованию пациентов, а также своевременному анализу полученных клинических и инструментальных данных. Несвоевременное установление диагноза часто наблюдалось при низкой частоте приступов (p = 0,008, точный критерий Фишера), при дебюте с ФП без НС и/или «легких» ФП с НС, в отсутствие «тяжелых» (приступы с падением, выраженным судорожным синдромом, на фоне нарушения сознания) типов приступов, например, БТКП с ФД (p < 0,001, точный критерий Фишера), а также при ФЭНЭ (p = 0,011, критерий Хи-квадрат), при которой нормальные результаты МРТ ГМ нередко вводили в заблуждение пациентов, поскольку не согласовывались с их представлениями об эпилепсии и не способствовали своевременному обращению к специалистам.

В ряде случаев низкая эффективность терапии может быть обусловлена наличием сопутствующих гормональных нарушений, которые чаще наблюдались у женщин ($p < 0,001$, точный критерий Фишера).

Эффективность терапии и риск развития фармакорезистентности не коррелировали с полом ($p = 0,304$, критерий Манна – Уитни), возрастом ($R_s = -0,027$, $p = 0,782$) и формой эпилепсии – ФЭНЭ /ФСЭ ($p = 0,894$, критерий Манна – Уитни), Таблица 66.

У пациентов с фармакорезистентностью нередко в анамнезе наблюдался феномен «медового месяца». При анализе такого варианта патоморфоза эпилепсии было выявлено, что дебют эпилепсии с серийных приступов ($p = 0,045$, точный критерий Фишера), а также высокая частота БТКП с ФД в начале заболевания ($R_s = 0,504$, $p = 0,017$), часто ассоциировались с данным феноменом.

Клинический случай

Первичный прием от 24.10.2016. Пациент А., возраст 21 год. Дебют эпилепсии в возрасте 12 лет, после эмоционального стресса. Диагноз эпилепсия был установлен своевременно, после возникновения первых приступов и проведения МРТ головного мозга. Приступ дебюта – ФП с НС, через месяц присоединились БТКП с ФД. Фебрильные приступы в анамнезе не отмечались.

В клинической картине наблюдались: ФП с НС (с 12-летнего возраста по настоящее время). Первые два года после дебюта эпилепсии приступы проявлялись внезапным нарушением сознания без предвестников, «замиранием», тоническим напряжением верхних конечностей с акцентом слева без падения продолжительностью до 5 секунд, легкой постприступной спутанностью в течение 2-3 секунд (предположительно эпилептогенный очаг в лобной доле). Через два года после начала заболевания проявления приступов видоизменились и приобрели признаки, свидетельствующие о вовлечения височной доли: парциальное начало в виде психической (иктальный страх) и эпигастральной ауры (тошнота), постепенное нарушение сознания, вокализация, оральные автоматизмы, тоническое напряжение мышц верхних конечностей с акцентом слева, иногда падение. Продолжительность приступов увеличилась до 15–20 секунд. Также усилилась выраженность и увеличилась продолжительность постприступных явлений (спутанность сознания, сонливость, усталость) до 15 минут. Частота приступов в дебюте – 2 раза в месяц, в динамике – учащение до 10 раз в день, в настоящее время – 3–5 раз в день, с перерывами до нескольких дней. Приступы проявлялись днем. Факторы провокации: изменение метеоусловий, стресс.

БТКП с ФД (с 12-летнего возраста по настоящее время). Приступы отмечались ночью во сне. Начало приступа с вокализации, далее поворот головы и верхней половины тела влево, с последующим развитием тонико-клонических судорог, продолжительностью до 5 минут (про-

должительность приступов за время течения заболевания увеличилась с 2–3 минут до 5 минут) и постприступным сном. Днем, накануне ночных приступов, нередко отмечалась эмоциональная лабильность. Частота приступов в дебюте – 2-3 раза в месяц, в динамике – учащение до 2-3 раз в неделю, в настоящее время 1 раз в месяц. Факторы провокации: не отмечает.

Эпилепсии в роду не выявлено. Перинатальный период без особенностей. Из перенесенных и сопутствующих заболеваний: ОРВИ, детские инфекции, сахарный диабет 2 типа. Отмечались периоды некомплаентного поведения. Дневник приступов не ведется. Социальная адаптация затруднена (общение с людьми, трудоустройство).

По результатам ночного ВЭЭГ-мониторинга от 2012, 2013 – эпилептиформная активность в правой задневисочно-теменной области. По данным МРТ от 2012 – картина аномалии коры головного мозга (полимикрогирия) в обеих лобно-височно-теменных областях. Тестирование: шкала MMSE – 25 балла (легкие когнитивные нарушения), шкала FAB – 18 баллов (норма), шкала HADS Тревога – 6 баллов (норма), шкала HADS депрессия 7 баллов (норма).

Лекарственный анамнез: стартовая терапия эпилепсии (с 12-летнего возраста по настоящее время) с ВПА, с увеличением дозы до 2000 мг/сут, без эффекта. В 17-летнем возрасте к лечению добавили КБЗ с увеличением дозы до 1200 мг/сут. На фоне этого кратковременное прекращение приступов на период до 3 месяцев, с последующим возобновлением после самостоятельной отмены (некомплаентность). На момент первичного осмотра прием препаратов возобновлен в дозе ВПА 2000 мг/сут + КБЗ 1200 мг/сут. Побочные эффекты при приеме АЭП не отмечались. Вес 70 кг. Кроме АЭП, пациент принимает терапию по поводу сопутствующих заболеваний.

С учетом вышеизложенного, пациенту был установлен диагноз согласно классификации эпилепсии и эпилептических приступов МПЭЛ 2017: Фокальная структурная эпилепсия. Фокальные приступы с нарушением сознания (ФП с НС). Билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным дебютом (БТКП с ФД). Аномалия развития головного мозга (полимикрогирия).

В рамках исследования пациенту было рекомендовано продолжить прием ВПА в прежней дозе, постепенное увеличение дозы КБЗ до 1400–1600 мг/сут, под контролем ПК АЭП, лабораторных анализов (ОАК, биохимический анализ крови), эффективности и переносимости препарата. Из инструментальных исследований было рекомендовано проведение высокопольного МРТ (3 Тл) в режиме эпилептологического сканирования.

Повторный прием от 20.01.2017. Пациент принимает ВПА 2000 мг/сут + КБЗ 1600 мг/сут. На этом фоне отмечает положительный эффект в виде прекращения БТКП с ФД и снижения частоты ФП с НС до 1 раза в 1–2 недели. Лечение переносит хорошо, побочных эффектов не отмечает. Лабораторная диагностика: ОАК и биохимический анализ крови – без

особенностей. ПК АЭП – в пределах нормальных значений. Рекомендовано постепенное увеличение дозы КБЗ до 1800 мг/сут под контролем эффективности и переносимости.

Повторный прием от 16.11.2017. Пациент принимает ВПА 2000 мг/сут + КБЗ 1800 мг/сут. Частота ФП с НС уменьшилась до 1 раза в месяц, приступы стали протекать легче, продолжительность уменьшилась до 5 секунд. БТКП с ФД с момента предыдущей консультации не отмечались. Лечение переносит хорошо. Побочные эффекты при приеме АЭП не отмечаются. Рекомендовано продолжить терапию, провести анализ ПК АЭП, ОАК и биохимический анализ крови. Повторная консультация с результатами исследований для определения дальнейшей тактики лечения.

Данный клинический пример иллюстрирует случай фокальной структурной эпилепсии, обусловленной наличием высокоэпилептогенного структурного дефекта головного мозга (полимикрогрия). Несмотря на то, что на фоне коррекции терапии удалось достичь существенного положительного эффекта и значительного повышения качества жизни и социальной адаптации пациента, наличие аномалии головного мозга остается фактором риска развития фармакорезистентности. Ранняя диагностика, в данном случае, кроме дебюта с тяжелых и частых приступов, была связана с формой эпилепсии (ФСЭ). Выявление эпилептогенных изменений на МРТ, как правило, подталкивает и пациента, и специалистов на более тщательный анализ клинических проявлений, проведение дополнительных исследований (ЭЭГ) и сопоставление полученных данных. Течение заболевания характеризовалось различными вариантами клинического патоморфоза заболевания, обусловленного эволюцией эпилептической системы: присоединение новых типов приступов, изменение тяжести (при вовлечении височной доли в процесс – феномен темпорализации) и частоты, склонность к серийному течению приступов. Дополнительным фактором, затрудняющим контроль над приступами, была характерная для юношеского и молодого возраста некомплаентность.

3.2.8. Возникновение когнитивных нарушений

У 56,2% пациентов ОГ, 58,5% М и 54,7% Ж, при тестировании по шкале MMSE, были выявлены когнитивные нарушения различной степени (деменция альцгеймеровского типа). Большую часть, 38,8% случаев в ОГ, 44,6% М и 34,7% Ж, составляли больные с легкими когнитивными нарушениями (что соответствует 24–27 баллам). Деменция легкой степени (20–23 балла) наблюдалась у 13,8% пациентов ОГ, 12,3% М и 14,7% Ж. Деменция умеренной степени (11–19 баллов) – в 3,8% случаев в ОГ, у 1,5% М и 5,3% Ж. Тяжелая деменция (менее 10 баллов) не отмечалась ни у одного из исследуемых (Таблица 67).

По результатам исследования было выявлено, что вероятность развития когнитивных нарушений и степень их выраженности (анализ по шкале MMSE) находятся в прямой зависи-

мости от наличия тяжелых приступов. Наибольшее влияние на когнитивную сферу оказывают приступы, которые по шкале NHS3 соответствуют ФП с НС и БТКП с ФД (4 и более балла), то есть приступы, характеризующиеся судорогами и/или нарушением сознания ($R_s = 0,302$, $p = 0,001$).

Таблица 67 – Когнитивные нарушения на момент первичного осмотра в ОГ, у М и Ж по шкале MMSE ($n = 160$)

<i>Баллы</i>	<i>ОГ, n = 160</i>	<i>М, n = 65</i>	<i>Ж, n = 95</i>
28–30 (норма)	70 (43,8%)	27 (41,5%)	43 (45,3%)
24–27 (легкие когнитивные расстройства)	62 (38,8%)	29 (44,6%)	33 (34,7%)
20–23 (деменция легкой степени)	22 (13,8%)	8 (12,3%)	14 (14,7%)
11–19 (деменция умеренной степени)	6 (3,8%)	1 (1,5%)	5 (5,3%)
0–10 (деменция)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

При сравнении пациентов различными формами эпилепсии – ФЭНЭ/ФСЭ, было выявлено, что в большей степени когнитивные нарушения (анализ по шкале MMSE) проявлялись при ФСЭ ($p = 0,01$, критерий Манна – Уитни). Дополнительно можно отметить, что инициальное повреждение, обусловленное ишемическим инсультом ($p = 0,012$, критерий Манна – Уитни), часто ассоциировалось с выраженными когнитивными нарушениями (23 и менее баллов по шкале MMSE). В рамках исследования был проведен анализ влияния тревоги и депрессии на когнитивный статус пациентов. Полученные данные свидетельствовали о том, что при повышении уровня тревоги и депрессии (анализ по шкале HADS) статистически значимо снижались показатели по шкале MMSE (тревога – $R_s = -0,344$, $p < 0,001$; депрессия – $R_s = -0,479$, $p < 0,001$). При сравнении пациентов с наличием и отсутствием эпилептиформных изменений на ЭЭГ, было выявлено, что риск развития и степень выраженности когнитивных нарушений (анализ по шкале MMSE) у пациентов в первом случае выше ($p = 0,002$, критерий Манна – Уитни). Выраженность когнитивных нарушений по шкале MMSE также коррелировала с наличием у пациента в клинической картине серийных приступов. Пациенты с серийными приступами имели более низкие баллы при тестировании, в сравнении с теми, у которых они не отмечались ($p = 0,036$, критерий Манна – Уитни), Таблицы 68, 69.

Таблица 68 – Влияние серийных приступов на выраженность (анализ по шкале MMSE) когнитивных нарушений ($n = 160$)

		<i>Шкала MMSE (балл)</i>			<i>Значение p</i>
		<i>Me</i>	<i>LQ</i>	<i>UQ</i>	
Серийные приступы в анамнезе: 1 – нет, 2 – да	1	28	25	29	$p = 0,036$, критерий Манна – Уитни
	2	26	24	29	

Риск развития и выраженность когнитивных нарушений (анализ по шкале MMSE), снижались при прекращении приступов и наступлении ремиссии ($p = 0,001$, критерий Манна – Уитни), уменьшении количества типов приступов ($p < 0,001$, критерий Манна – Уитни), или при трансформации «тяжелых» приступов в «легкие» ($p = 0,005$, точный критерий Фишера), как правило, в результате проводимой фармакотерапии. Было также отмечено, что с увеличением количества месяцев ремиссии повышаются показатели при тестировании по MMSE ($R_s = 0,220$, $p = 0,015$).

При изучении зависимости между полом ($p = 0,426$, критерий Манна – Уитни), возрастом ($R_s = -0,162$, $p = 0,075$) и когнитивным статусом пациентов (анализ по шкале MMSE), статистически значимых различий выявлено не было (Таблица 69).

Таблица 69 – Анализ влияния различных факторов на когнитивный статус (оценка по шкале MMSE в динамике) взрослых пациентов с фокальной эпилепсией ($n = 122$)

		Категория по шкале MMSE *										Значение p
		1		2		3		4		5		
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Тяжесть приступов (NHS3) **	1	0	0,0	3	6,0	8	16,0	20	40,0	19	38,0	$R_s = 0,302$, $p = 0,001$
	2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	7	70,0	3	30,0	
	3	0	0,0	1	1,6	4	6,5	15	24,2	42	67,7	
Эпилептиформные изменения на ЭЭГ/ЭЭГ-видеомониторинге: 1 – нет, 2 – да	1	0	0,0	1	1,7	3	5,2	15	25,9	39	67,2	$p = 0,002$, критерий Манна – Уитни
	2	0	0,0	3	4,7	9	14,1	26	40,6	26	40,6	
Пол: 1 – мужской, 2 – женский	1	0	0,0	2	3,8	6	11,3	20	37,7	25	47,2	$p = 0,426$, критерий Манна – Уитни
	2	0	0,0	3	4,3	6	8,7	22	31,9	38	55,1	
Форма эпилепсии: 1 – ФЭНЭ, 2 – ФСЭ (ОГ, $n = 160$)	1	0	0,0	2	2,3	10	11,6	28	32,6	46	53,5	$p = 0,010$, критерий Манна – Уитни
	2	0	0,0	4	5,4	12	16,2	34	45,9	24	32,4	

Примечание. * - 1 (0–10 б) – деменция, 2 (11–19 б) – деменция умеренной степени, 3 (20–23 б) – деменция легкой степени, 4 (24–27 б) – легкие когнитивные расстройства, 5 (28–30 б) – норма; ** - 1 – 4 и более баллов (приступы тяжелые), 2 – до 4 баллов (приступы легкие), 3 – приступы не отмечаются

При тестировании когнитивного статуса по шкале FAB у 44,4% пациентов ОГ, 47,7% М и 42,1% Ж были выявлены отклонения от нормы (лобная деменция), причем тяжелая деменция (0–11 баллов) отмечалась в 21,9% случаев в ОГ, у 24,6% М и 20% Ж (Таблица 70). Согласно вышеизложенному, тяжелые когнитивные нарушения по шкале FAB несколько чаще наблюдались у М, однако статистически значимых различий выявлено не было ($p = 0,493$, критерий Хи-квадрат), Таблица 72.

Таблица 70 – Когнитивные нарушения на момент первичного осмотра в ОГ, у М и Ж по шкале FAB (n = 160)

<i>Баллы</i>	<i>ОГ, n = 160</i>	<i>М, n = 65</i>	<i>Ж, n = 95</i>
15–18 (норма)	89 (55,6%)	34 (52,3%)	55 (57,9%)
12–14 (умеренные нарушения)	36 (22,5%)	15 (23,1%)	21 (22,1%)
0–11 (деменция)	35 (21,9%)	16 (24,6%)	19 (20%)

По полученным данным, когнитивные нарушения (анализ по шкале FAB) коррелировали с тяжестью приступов ($p = 0,003$, критерий Крускала – Уоллиса), причем наиболее выраженными были в случаях, когда в клинической картине наблюдались приступы с нарушением сознания и судорогами (4 и более баллов при анализе по шкале NHS3). У пациентов с ФСЭ, в сравнении с ФЭНЭ ($p = 0,026$, критерий Хи-квадрат) статистически значимо повышалась вероятность развития когнитивных нарушений (анализ по шкале FAB), Таблица 72.

Выраженная деменция (11 и менее баллов по шкале FAB) часто ассоциировалась с нейроинфекцией ($p = 0,049$, критерий Манна – Уитни), тяжелой ЧМТ ($p = 0,019$, критерий Манна – Уитни) в анамнезе, а также с некомплаентностью ($R_s = 0,176$, $p = 0,038$).

При обработке данных было выявлено, что повышение уровня тревоги и депрессии (анализ по шкале HADS), сопровождалось усилением когнитивных нарушений и снижением показателей по шкале FAB (тревога – $R_s = -0,288$, $p = 0,001$; депрессия – $R_s = -0,365$, $p < 0,001$). При наличии серийных приступов ($p = 0,012$, критерий Манна – Уитни) в клинической картине, также повышался риск развития и выраженность когнитивных нарушений (анализ по шкале FAB), Таблица 71.

Таблица 71 – Влияние серийных приступов на выраженность (анализ по шкале FAB) когнитивных нарушений (n = 160)

		<i>Шкала FAB (балл)</i>			<i>Значение p</i>
		<i>Me</i>	<i>LQ</i>	<i>UQ</i>	
Серийные приступы в анамнезе: 1 – нет, 2 – да	1	16	13	17	$p = 0,012$, критерий Манна – Уитни
	2	14	12	16	

Развитие благоприятных вариантов патоморфоза эпилепсии, характеризующихся наступлением ремиссии и прекращением приступов ($p = 0,023$, точный критерий Фишера), уменьшением количества типов приступов ($p = 0,001$, точный критерий Фишера), сменой тяжелых типов приступов на легкие ($p = 0,001$, точный критерий Фишера), снижало риск возникновения когнитивных нарушений (анализ по шкале FAB).

Также было отмечено, что с увеличением количества месяцев ремиссии повышались показатели когнитивного статуса при тестировании по шкале FAB ($R_s = 0,343$, $p < 0,001$).

Пол ($p = 0,493$, критерий Хи-квадрат), возраст пациентов ($p = 0,174$, критерий Манна – Уитни), а также наличие эпилептиформной активности на ЭЭГ ($p = 0,247$, критерий Хи-квадрат) не влияли на риск развития и выраженность когнитивных нарушений (анализ по шкале FAB), Таблицы 72, 73.

Таблица 72 – Анализ влияния различных факторов на когнитивный статус (оценка по шкале FAB в динамике) взрослых пациентов с фокальной эпилепсией ($n = 122$)

			Категория по шкале FAB*		Значение p
			1	2	
Тяжесть приступов (категория) NHS3: 1 – 4 и более баллов (приступы тяжелые), 2 – до 4 баллов (приступы легкие), 3 – приступы не отмечаются на момент повторного осмотра	1	n	16	34	p = 0,003, критерий Крускала – Уоллиса
		%	72,7	34,0	
	2	n	0	11	
		%	0,0	11,0	
	3	n	6	55	
		%	27,3	55,0	
Эпилептиформные изменения на ЭЭГ/ЭЭГ-видеомониторинге: 1–нет, 2–да	1	n	8	50	p = 0,247, критерий Хи-квадрат
		%	36,4	50	
	2	n	14	50	
		%	63,6	50	
Пол: 1–мужской, 2–женский	1	n	11	42	p = 0,493, критерий Хи-квадрат
		%	50	42	
	2	n	11	58	
		%	50	58	
Форма эпилепсии: 1 – ФЭНЭ, 2 – ФСЭ ОГ, $n = 160$	1	n	13	73	p = 0,026, критерий Хи-квадрат
		%	37,1	58,4	
	2	n	22	52	
		%	62,9	41,6	
<i>Примечание.</i> * – 1 (0–11 б) – деменция, 2 (12–18 б) – нет деменции					

Таблица 73 – Анализ влияния возраста пациентов на риск развития (анализ по шкале FAB) когнитивных нарушений ($n = 160$)

		Возраст (лет)			Значение p
		Me	LQ	UQ	
Категория по шкале FAB: 1 (0–11 б) – деменция, 2 (12–18 б) – нет деменции	1	42,0	32,0	55,0	p = 0,174, критерий Манна – Уитни
	2	36,0	28,5	51,5	

3.2.9. Возникновение тревожно-депрессивных нарушений

При исследовании психического статуса (тревога и депрессия) по шкале HADS у 51,9% пациентов ОГ, 52,3% М и 51,6% Ж, были выявлены тревожно-депрессивные нарушения различной степени выраженности. В целом тревожные нарушения отмечались в 41,9% случаев в ОГ, у 41,6% М и 42,1% Ж. Депрессивные нарушения – у 31,9% больных ОГ, 29,3% М и 33,7% Ж. Сочетание тревоги с депрессией чаще отмечалось у Ж, в сравнении с М и составляло 24,2% и 18,5% случаев соответственно (Рисунок 6).

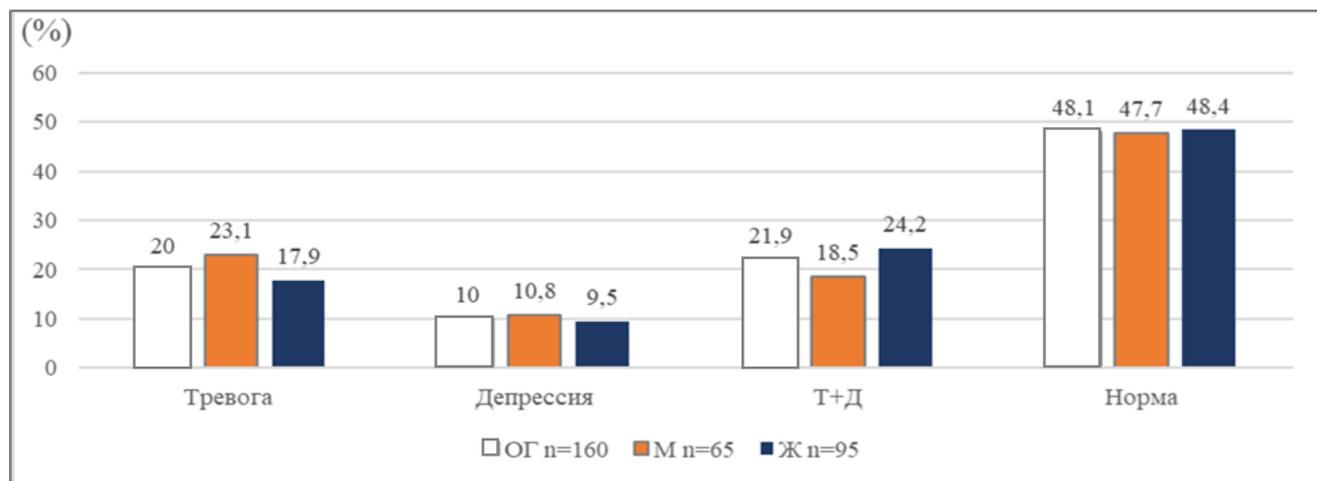


Рисунок 6. Структура тревожно-депрессивных нарушений на момент первичного осмотра в ОГ, у М и Ж (n = 160)

Тревожные нарушения ассоциировались с наличием эпилепсии в роду ($p = 0,025$, точный критерий Фишера), с высокой частотой ($R_s = 0,285$, $p < 0,001$) и большим количеством типов приступов ($R_s = 0,157$, $p = 0,048$), а также с наличием тяжелых (4 и более баллов по шкале NHS3) приступов с нарушением сознания ($R_s = 0,410$, $p < 0,001$). Степень тревожных нарушений также возрастала у пациентов, которым требовалась замена АЭП в связи с возникновением выраженных побочных эффектов ($p = 0,002$, точный критерий Фишера), Таблица 74.

Таблица 74 – Анализ влияния различных факторов на степень тревожных нарушений у взрослых пациентов с фокальной эпилепсией (оценка в динамике, n = 122)

	<i>HADS тревога (категория)*</i>						<i>Значение p</i>	
	1		2		3			
	n	%	n	%	n	%		
Эпилепсия в роду: 1 – нет, 2 – да	1	84	73,0	18	15,7	13	11,3	$p = 0,025$, точный критерий Фишера
	2	2	28,6	3	42,9	2	28,6	
Побочные эффекты, с необходимостью отмены АЭП: 1 – нет, 2 – да	1	87	73,7	19	16,1	12	10,1	$p = 0,002$, точный критерий Фишера
	2	0	0,0	1	25,0	3	75,0	

Примечание. * – 1 (0–7 баллов) – норма, 2 (8–10 баллов) – субклинически выраженная тревога, 3 (11 баллов и выше) – клинически выраженная тревога

Было отмечено, что у пациентов, у которых в анамнезе отмечалась смена приуроченности приступов ко времени суток ($p = 0,002$, точный критерий Фишера), а также склонность (30% и более эпизодов) к серийному течению приступов ($p = 0,017$, критерий Хи-квадрат) статистически значимо чаще выявлялись тревожные нарушения (Таблица 75). Низкий риск развития тревоги наблюдался при быстром успехе терапии на старте ($p = 0,005$, критерий Хи-квадрат), а также у пациентов, находящихся в ремиссии ($p < 0,001$, критерий Хи-квадрат).

С увеличением количества месяцев ремиссии отмечалось снижение уровня тревоги ($R_s = -0,397$, $p < 0,001$). У пациентов, у которых удавалось купировать тяжелые (4 и более баллов по шкале NHS3) типы приступов или они трансформировались в более легкие ($p = 0,003$, точный

критерий Фишера), а также при уменьшении количества типов приступов в клинической картине ($p = 0,003$, точный критерий Фишера) выраженность тревоги снижалась.

По полученным данным, зависимости между полом ($p = 0,511$, критерий Хи-квадрат), возрастом пациентов ($R_s = 0,005$, $p = 0,961$), формой эпилепсии – ФЭНЭ/ФСЭ ($p = 0,544$, критерий Хи-квадрат) и риском развития тревожных расстройств выявлено не было (Таблица 75).

Таблица 75 – Анализ влияния различных факторов на риск возникновения тревожных нарушений у взрослых пациентов с фокальной эпилепсией (оценка в динамике, $n = 122$)

			Тревожные нарушения на момент осмотра (HADS > 7 – есть нарушения): 1 – нет, 2 – да		Значение p
			1	2	
Смена приуроченности приступов ко времени суток в анамнезе: 1 – нет, 2 – да	1	n	60	14	$p = 0,002$, точный критерий Фишера
		%	81,1	18,9	
	2	n	26	22	
		%	54,2	45,8	
Пол: 1 – мужской, 2 – женский	1	n	39	14	$p = 0,511$, критерий Хи-квадрат
		%	73,6	26,4	
	2	n	47	22	
		%	68,1	31,9	
Форма эпилепсии: 1 – ФЭНЭ, 2 – ФСЭ	1	n	45	21	$p = 0,544$, критерий Хи-квадрат
		%	68,2	31,8	
	2	n	41	15	
		%	73,2	26,8	
Склонность (30% и более эпизодов) к серийному течению приступов на момент первичного осмотра: 1 – нет, 2 – да (оценка тревоги при первичном осмотре, $n = 142$)	1	n	74	47	$p = 0,017$, критерий Хи-квадрат
		%	91,4	77	
	2	n	7	14	
		%	8,6	23	

При анализе факторов, влияющих на риск развития депрессивных нарушений, было выявлено, что наличие эпилепсии в роду, повышало вероятность развития депрессии у пациентов ($p = 0,003$, критерий Манна – Уитни), Таблица 76.

Таблица 76 – Анализ зависимости между наличием эпилепсии в роду и степенью депрессивных нарушений у взрослых пациентов с фокальной эпилепсией (оценка в динамике, $n = 122$)

			Эпилепсия в роду: 1 – нет, 2 – да		Значение p
			1	2	
HADS депрессия: 1 (0–7 баллов) – норма, 2 (8–10 баллов) – субклинически выраженная депрессия, 3 (11 баллов и выше) – клинически выраженная депрессия	1	n	89	2	$p = 0,003$, критерий Манна – Уитни
		%	77,4	28,6	
	2	n	18	3	
		%	15,6	42,8	
	3	n	8	2	
		%	7,0	28,6	

Кроме этого, депрессивные расстройства ассоциировались с высокой частотой приступов ($R_s = 0,244$, $p = 0,002$), наличием тяжелых (4 и более баллов по шкале NHS3) приступов с нарушением сознания ($R_s = 0,202$, $p = 0,025$) и сопутствующими нарушениями ($p = 0,005$, критерий Хи-квадрат). При сравнении пациентов разного пола было выявлено, что депрессивные нарушения были более характерны для женщин ($p = 0,042$, критерий Хи-квадрат), Таблица 77. Анализ социальных аспектов показал, что отсутствие занятости и возможности полноценно общаться с людьми ($p < 0,001$, критерий Хи-квадрат), а также низкий уровень образования ($R_s = 0,159$, $p = 0,045$), повышают риск развития депрессии.

Таблица 77 – Зависимость между полом, формой эпилепсии – ФЭНЭ/ФСЭ и риском развития депрессивных нарушений у взрослых пациентов с фокальной эпилепсией (оценка в динамике, $n = 122$)

			Депрессивные нарушения к моменту осмотра (HADS > 7 – есть нарушения): 1 – нет, 2 – да		Значение p
			1	2	
Пол: 1 – мужской, 2 – женский	1	n	44	9	$p = 0,042$, критерий Хи-квадрат
		%	83	17	
	2	n	46	23	
		%	66,7	33,3	
Форма эпилепсии: 1 – ФЭНЭ, 2 – ФСЭ	1	n	53	13	$p = 0,075$, критерий Хи-квадрат
		%	80,3	16,7	
	2	n	37	19	
		%	66,1	33,9	

При быстром успехе терапии на старте лечения ($p = 0,002$, критерий Хи-квадрат), смене «тяжелых» приступов на более «легкие» ($p = 0,038$, точный критерий Фишера), а также с увеличением количества месяцев ремиссии ($R_s = -0,332$, $p < 0,001$) риск развития депрессивных расстройств снижался. Выраженность депрессии (анализ по шкале HADS), ее наличие или отсутствие не коррелировали с возрастом пациентов ($R_s = 0,063$, $p = 0,488$) и не зависели от формы эпилепсии – ФЭНЭ/ФСЭ ($p = 0,075$, критерий Хи-квадрат), Таблица 77.

Клинический случай

Первичный прием 24.10.2017. Пациентка Г., возраст 56 лет. Дебют эпилепсии в возрасте 52 лет. В анамнезе ОНМК по ишемическому типу в бассейне левой СМА в возрасте 43 лет. В клинической картине отмечается 1 тип приступов – ФП с НС, который характеризуется внезапным нарушением сознания в дебюте приступа, вербальными (считает вслух), амбулаторными (ходит по комнате, может неосознанно одевать одежду и т.д.) автоматизмами. В некоторых случаях отмечается уринация. Продолжительность приступов до 1 минуты, с последующей постприступной спутанностью до 5 минут. Частота – 1 раз в неделю, в анамне-

зе несколько случаев серийного течения по 2-3 приступа в течение дня. Приступы проявляются в дневное время и провоцируются стрессом.

Наличие эпилепсии в роду не выявлено. Перинатальный период – без особенностей. Из перенесенных и сопутствующих заболеваний: ОРВИ, детские инфекции, ОНМК от 2004, сахарный диабет 2 типа. Комплаентность – 100%. Дневник приступов не ведется. Социальная адаптация затруднена (общение с людьми, трудоустройство).

ВЭЭГ-мониторинг не проводился. ЭЭГ от 2017 – эпилептиформная активность в левой височной области. По данным КТ головного мозга от 2010, 2013 – кистозно-глиозная трансформация коры и белого вещества левой височной доли. Тестирование: шкала MMSE – 21 балл (деменция легкой степени), шкала FAB – 17 баллов (норма), шкала HADS Тревога – 7 баллов (норма), шкала HADS депрессия – 7 баллов (норма).

Лекарственный анамнез: стартовая терапия эпилепсии с КБЗ с увеличением дозы до 1000 мг/сут, на фоне чего субъективно отмечала улучшение, однако приступы отмечались, изменения частоты приступов не фиксировала. В схему лечения добавили ВПА с увеличением дозы до 600 мг/сут – без эффекта, приступы отмечались с частотой 1 раз в неделю. Схема терапии в настоящее время: ВПА 600 мг/сут + КБЗ 1000 мг/сут. Побочных эффектов при приеме АЭП не отмечала. Кроме АЭП, пациентка принимала терапию по поводу сопутствующих заболеваний. Вес 84 кг.

С учетом вышеизложенного пациентке был установлен диагноз согласно классификации эпилепсии и эпилептических приступов МПЭЛ 2017: Фокальная структурная эпилепсия. Фокальные приступы с нарушением сознания (ФП с НС). Последствия перенесенного ОНМК по ишемическому типу в бассейне левой СМА от 2004.

В рамках исследования, пациентке было рекомендовано постепенно увеличить дозу ВПА до 2000 мг/сут, прием КБЗ оставить в прежней дозе. Терапию проводить под контролем ПК АЭП, лабораторных анализов (ОАК, биохимический анализ крови), эффективности и переносимости препаратов. Из инструментальных исследований были предложены проведение высокопольной МРТ головного мозга (не менее 1,5 Тл) и ночного ВЭЭГ-мониторинга.

Повторный прием от 29.12.2017. Пациентка принимает ВПА 2000 мг/сут + КБЗ 1000 мг/сут. С 24.10.2017 ведет дневник приступов. На фоне увеличения дозы ВПА отметила уменьшение частоты приступов до 1 раза в 2 недели, но за последнюю неделю, на фоне стресса отмечались 3 приступа. Лечение переносит хорошо, побочных эффектов при приеме АЭП не выявлено. Лабораторная диагностика: ОАК и биохимический анализ крови – без особенностей. ПК АЭП – вальпроевая кислота 1200 мг/сут – ниже нормальных значений, 2000 мг/сут – в пределах нормальных значений. Рекомендовано добавить в схему терапии леветирацетам с увеличением дозы до 2000 мг/сут, под контролем эффективности и переносимости.

Повторный прием от 9.06.2018. Пациентка принимает ВПА 2000 мг/сут + КБЗ 1000 мг/сут + ЛЕВ 2000 мг/сут. На этом фоне частота приступов уменьшилась до 1 раза в месяц. Лечение переносит хорошо. Побочные эффекты при приеме АЭП не отмечаются. Рекомендовано постепенное увеличение дозы ЛЕВ до 3000 мг/сут под контролем эффективности и переносимости. Поэтапный анализ ПК АЭП (ЛЕВ 2500 мг/сут, 3000 мг/сут), ОАК и биохимического анализа крови. Повторная консультация с результатами исследований для определения дальнейшей тактики лечения.

Повторный прием от 01.02.2019. Пациентка принимает ВПА 2000 мг/сут + КБЗ 1000 мг/сут + ЛЕВ 3000 мг/сут. Частота приступов значительно снизилась – до 1 раза в 2 месяца. Приступы стали короче по продолжительности (до 15–20 секунд) и протекают легче, в виде короткого «замирания» с легкими оральными автоматизмами (перестали отмечаться вербальные, амбулаторные автоматизмы), быстрее, чем раньше, стала восстанавливаться после приступа. Лечение переносит хорошо. ПК ЛЕВ при приеме в дозе 2500 мг/сут от 19.01.2019 – в пределах нормы. Рекомендовано провести одномоментную замену КБЗ 1000 мг/сут на ОКЗ 1500 мг/сут, далее увеличить дозу ОКЗ до 1800 мг/сут. После этого под контролем частоты приступов постепенно отменить ВПА в связи с неэффективностью препарата.

Повторный прием 30.11.2019. Пациентка принимает ОКЗ 1800 мг/сут + ЛЕВ 3000 мг/сут. При замене КБЗ на ОКЗ и последующей полной отмене ВПА частота приступов не изменилась. В настоящий момент отмечает «легкие» ФП с НС с частотой 1 раз в 2 месяца. Лабораторная диагностика: ОАК, биохимический анализ крови, уровень натрия в крови – без особенностей. Пациентке рекомендовано добавить в схему терапии ТПМ с увеличением дозы до 200 мг/сут. Повторная консультация через 1-2-3 месяца для оценки эффективности и переносимости терапии.

Данный клинический случай иллюстрирует дебют фокальной структурной эпилепсии после перенесенного ОНМК и формирования эпилептогенных структурных изменений головного мозга (кистозно-глиозная трансформация коры и белого вещества левой височной доли). Обращает на себя внимание нетипично продолжительный латентный период после инициального повреждения головного мозга. Постинсультная эпилепсия, как правило, дебютирует в течение первых лет (средний ЛП около года). Анатомио-электро-клиническая корреляция очага эпилепсии, выявленная в данном случае, может быть фактором, обуславливающим резистентное течение. Также следует отметить выраженные когнитивные нарушения, которые, по результатам исследования, были характерны для пациентов с постинсультной эпилепсией. Терапия в дебюте не соответствовала международным стандартам – вместо рациональной монотерапии предпочтение было отдано политерапии с длительным использованием АЭП в не терапевтических дозах.

3.2.10. Динамика качества жизни

Социальная дезадаптация (оценка по опроснику) отмечалась у 59,4% пациентов ОГ, 64,6% М и 55,8% Ж, испытывающих сложности при трудоустройстве по причине наличия у них диагноза «эпилепсия» и/или эпилептических приступов, а в 33,8% случаев в ОГ, у 35,4% М и 32,6% Ж, больные отмечали трудности при общении с людьми (Таблица 78).

Таблица 78 – Социальная адаптация пациентов на момент первичного осмотра в ОГ, у М и Ж (n = 160)

<i>Вариант</i>	<i>ОГ, n = 160</i>	<i>М, n = 65</i>	<i>Ж, n = 95</i>
Сложности в учебе/трудоустройстве	95 (59,4%)	42 (64,6%)	53 (55,8%)
Сложности в общении с людьми	54 (33,8%)	23 (35,4%)	31 (32,6%)

По результатам нашей работы, были определены факторы, оказывающие влияние на качество жизни пациентов с эпилепсией (анализ по шкале QOLIE-31). Было отмечено, что низкое качество жизни ассоциировалось с наличием эпилепсии в роду ($p = 0,010$, критерий Манна – Уитни), высокой частотой приступов ($R_s = -0,466$, $p < 0,001$), большим количеством типов приступов ($R_s = -0,295$, $p < 0,001$), наличием тяжелых (4 и более баллов по шкале NHS3) приступов с нарушением сознания ($R_s = 0,524$, $p < 0,001$). Смена приуроченности приступов ко времени суток ($p = 0,019$, критерий Манна – Уитни), в особенности при появлении дневных приступов бодрствования у пациентов, в анамнезе которых до этого были только ночные приступы сна, формирование склонности (30% и более эпизодов) к серийному течению приступов ($p = 0,023$, критерий Манна – Уитни), также часто сопровождалось выраженным снижением качества жизни. Анализ влияния фармакотерапии показал, что качество жизни снижалось при переходе на политерапию ($p = 0,003$, критерий Манна – Уитни), а также с увеличением количества попыток терапии ($R_s = -0,262$, $p = 0,004$) и количества принимаемых АЭП ($R_s = -0,293$, $p = 0,001$). В результате вышеперечисленного повышалась вероятность возникновения побочных эффектов, в том числе и выраженных, которые требовали отмены АЭП, что, в свою очередь, также коррелировало с низким качеством жизни ($p = 0,026$, критерий Манна – Уитни), Таблица 79.

Были проанализированы данные пациентов с учетом наличия у них сопутствующих и коморбидных нарушений. По полученным результатам, качество жизни снижалось при повышении уровня депрессии (HADS – $R_s = -0,663$, $p < 0,001$) и тревоги (HADS – $R_s = -0,672$, $p < 0,001$), снижении когнитивного статуса (MMSE – $R_s = 0,529$, $p < 0,001$; FAB – $R_s = 0,492$, $p < 0,001$), а также при наличии соматической патологии ($p = 0,004$, критерий Манна – Уитни) и комедикации ($p = 0,034$, критерий Манна – Уитни).

Таблица 79 – Факторы, ассоциированные с низким качеством жизни взрослых пациентов с фокальной эпилепсией (анализ по шкале QOLIE-31)

		Общая оценка СЗКЖ (QOLIE-31)			Значение <i>p</i>
		Me	LQ	UQ	
Смена приуроченности приступов ко времени суток в анамнезе: 1 – нет, 2 – да (n = 160)	1	49	42	57	p = 0,019, критерий Манна – Уитни
	2	45	39	51	
Сопутствующие нарушения: 1 – нет, 2 – да (n = 122)	1	58	50	64	p = 0,004, критерий Манна – Уитни
	2	49	44	58	
Вид терапии на момент динамического осмотра: 1 – монотерапия, 2 – политерапия (n = 122)	1	56	47	64	p = 0,003, критерий Манна – Уитни
	2	50	41	56	
Эпилепсия в роду: 1 – нет, 2 – да (n = 122)	1	52	46	63	p = 0,010, критерий Манна – Уитни
	2	41	37	49	

Качество жизни больных повышалось при установлении контроля над приступами ($p < 0,001$, критерий Крускала – Уоллиса), при достижении ремиссии ($p < 0,001$, критерий Манна – Уитни), при уменьшении количества типов приступов ($p < 0,001$, критерий Крускала – Уоллиса), с увеличением времени с момента последнего приступа ($R_s = 0,301$, $p < 0,001$).

Данные варианты положительного патоморфоза заболевания, равно как и высокое качество жизни, обеспечивались проведением рациональной терапии ($p < 0,001$, критерий Манна – Уитни) и ассоциировались с ее эффективностью ($R_s = 0,46$, $p < 0,001$). Полноценная социальная адаптация (наличие работы, полноценное общение с людьми) являлась важной составляющей высокого качества жизни пациентов ($p < 0,001$, критерий Манна – Уитни). В свою очередь, лучше адаптированы были больные, которым проводилась монотерапия ($p < 0,001$, критерий Хи-квадрат), пациенты в ремиссии ($p = 0,034$, критерий Хи-квадрат), а также те, кто имел высокий уровень образования ($p = 0,006$, критерий Хи-квадрат). Риск социальной дезадаптации повышался: при высокой частоте приступов ($p = 0,002$, критерий Манна – Уитни), при наличии дневных приступов ($p < 0,001$, точный критерий Фишера), при наличии тяжелых (4 и более баллов по шкале NHS3) приступов с нарушением сознания ($p = 0,022$, критерий Хи-квадрат), при склонности (30% и более эпизодов) к серийному течению приступов ($p = 0,047$, критерий Хи-квадрат), при возникновении рецидива после длительной ремиссии ($p = 0,039$, критерий Манна – Уитни), при развитии когнитивных нарушений (MMSE – $p = 0,001$, критерий Манна – Уитни; FAB – $p = 0,001$, критерий Хи-квадрат).

Дезадаптированные пациенты часто имели депрессивные ($p < 0,001$, критерий Хи-квадрат) и тревожные нарушения ($p < 0,001$, критерий Хи-квадрат). При сравнении пациентов обоих полов ($p = 0,774$, критерий Манна – Уитни), разного возраста ($R_s = -0,068$, $p = 0,457$) и с разными формами фокальной эпилепсии – ФЭНЭ/ФСЭ ($p = 0,101$, критерий Манна – Уитни) статистически значимого влияния данных факторов на динамику качества жизни выявлено не было (Таблица 80).

Таблица 80 – Зависимость динамики качества жизни от пола и формы эпилепсии – ФЭНЭ/ФСЭ (n = 122)

		Общая оценка СЗКЖ (QOLIE-31)			Значение p
		Me	LQ	UQ	
Пол: 1 – мужской, 2 – женский	1	51	46	63	p = 0,774, критерий Манна – Уитни
	2	52	45	62	
Форма эпилепсии: 1 – ФЭНЭ, 2 – ФСЭ	1	55	47	63	p = 0,101, критерий Манна – Уитни
	2	50	44	60	

3.2.11. Оценка результатов тестирования и эффективности терапии в динамике

Пациентам в период исследования дважды проводилось тестирование по шкалам QOLIE-31, NHS3, HADS, MMSE, FAB. Динамический осмотр с повторным тестированием, в среднем через 12 месяцев, был проведен у 122 (76,3%) пациентов из 160 (100%). Полученные данные были проанализированы с целью определения результативности проведенных лечебных мероприятий. Было выявлено, что положительный патоморфоз отмечался в большинстве аспектов, касающихся клинической картины заболевания и качества жизни пациентов. Статистически значимо повысилась оценка качества жизни и социальная адаптация пациентов, снизилась частота и тяжесть приступов, а вместе с этим и уровень тревоги, и депрессии ($p < 0,001$, критерий Вилкоксона). Удалось поддержать и существенно продлить количество месяцев контроля над приступами/ремиссии. Положительная динамика в когнитивной сфере была достигнута у пациентов с нарушениями алцгеймеровского типа ($p = 0,032$, критерий Вилкоксона). В случае пациентов с лобной деменцией, значимых изменений показателей когнитивной сферы выявлено не было ($p = 0,913$, критерий Вилкоксона), Таблица 81.

Таблица 81 – Результаты тестирования по шкалам QOLIE-31, NHS3, HADS, MMSE, FAB и оценка продолжительности ремиссии при осмотре в динамике

	n	До Me [Q1; Q3]	После Me [Q1; Q3]	Критерий Вилкоксона
Страх приступа QOLIE-31	122	48 [39; 56,25]	53 [45,75; 63]	p < 0,001
Общее качество жизни QOLIE-31	122	48 [41; 54]	51 [43; 56]	p < 0,001
Эмоциональное здоровье QOLIE-31	122	46 [42; 52]	50 [44; 55]	p < 0,001
Энергичность/утомляемость QOLIE-31	122	50 [45; 57]	52 [47; 57]	p = 0,001
Когнитивные функции QOLIE-31	122	49 [44; 57]	54 [46; 62]	p < 0,001
Побочные эффекты QOLIE-31	122	53 [42,75; 59]	55 [46; 65]	p = 0,002
Социальные функции QOLIE-31	122	48 [40; 56]	53,5 [45; 60]	p < 0,001
ОБЩАЯ ОЦЕНКА СЗКЖ QOLIE-31	122	48 [41; 55,25]	51,5 [45; 62,25]	p < 0,001
Вопрос 31 шкалы QOLIE-31	122	6 [4; 7]	7 [5; 8]	p < 0,001

Продолжение таблицы 81

	<i>n</i>	<i>До</i> Me [Q1; Q3]	<i>После</i> Me [Q1; Q3]	<i>Критерий</i> <i>Вилкоксона</i>
Тяжесть приступов (БТКП с ФД) по шкале NHS3 на момент осмотра: 1 – 27 баллов или 0 – приступы прекратились на момент осмотра	103	13 [0; 15]	0 [0; 12]	$p < 0,001$
Тяжесть приступов (ФП с НС) по шкале NHS3 на момент осмотра: 1 – 27 баллов или 0 – приступы прекратились на момент осмотра	69	5 [2; 6,5]	0 [0; 6]	$p < 0,001$
Тяжесть приступов (ФП без НС) по шкале NHS3 на момент осмотра: 1 – 27 или 0 – приступы прекратились на момент осмотра	51	1 [1; 1]	0 [0; 1]	$p < 0,001$
HADS депрессия (балл)	122	6 [3; 8]	4 [2; 8]	$p < 0,001$
HADS тревога (балл)	122	7 [5; 10]	5,5 [3; 8]	$p < 0,001$
Шкала MMSE (балл)	122	27 [24,75; 29]	28 [25; 29]	$p = 0,032$
Шкала FAB (балл)	122	15 [13; 17]	15 [13; 17]	$p = 0,913$
Количество месяцев ремиссии/без приступов	122	0 [0; 0]	2,5 [0; 6,25]	$p = 0,002$

Кроме анализа результатов тестирования по шкалам (QOLIE-31, NHS3, HADS, MMSE, FAB) проводилась оценка в группах, разделенных на категории по признакам наличия или отсутствия когнитивных и тревожно-депрессивных нарушений (MMSE 28–30 баллов – норма, < 28 баллов – когнитивные нарушения; FAB – 15–18 баллов – норма, < 15 баллов – когнитивные нарушения; HADS > 7 баллов – тревога/депрессия, до 7 баллов – норма), а также степени их выраженности (MMSE 0–10 баллов – деменция, 11–19 баллов – деменция умеренной степени, 20–23 балла – деменция легкой степени, 24–27 балла – легкие когнитивные расстройства, 28–30 баллов – норма; FAB 0–11 баллов – деменция, 12–18 баллов – нет деменции; HADS 0–7 баллов – норма, 8–10 баллов – субклинически выраженная тревога/депрессия, 3 – 11 баллов и выше – клинически выраженная тревога/депрессия). Результаты подтвердили выводы, полученные при анализе стандартизированных шкал в отношении когнитивных (MMSE: $p = 0,035$; FAB: $p = 0,687$, критерий Мак Немара) и тревожных нарушений ($p = 0,003$, критерий Мак Немара), и позволили внести уточнение в отношении динамики течения депрессии. Как было указано выше, при повторном осмотре оценка по шкале HADS в баллах показала статистически значимое снижение уровня депрессии ($p < 0,001$, критерий Вилкоксона), при этом число пациентов, вошедших в полную ремиссию (HADS до 7 баллов – норма/отсутствие депрессии), увеличилось, но без существенной разницы ($p = 0,152$, критерий Мак Немара). Таким образом, по результатам длительного катамнестического наблюдения, наиболее резистентными оказались когнитивные нарушения, обусловленные вовлечением лобной доли (лобная деменция) и депрессия (Рисунки 7–13).

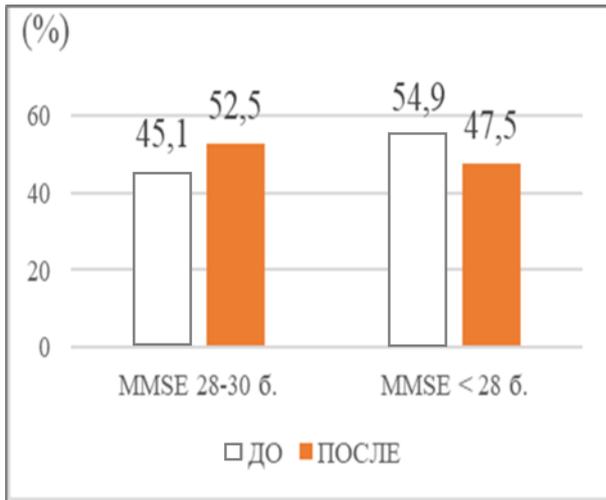


Рисунок 7 – Оценка когнитивного статуса в динамике по шкале MMSE (n = 122, p = 0,035)

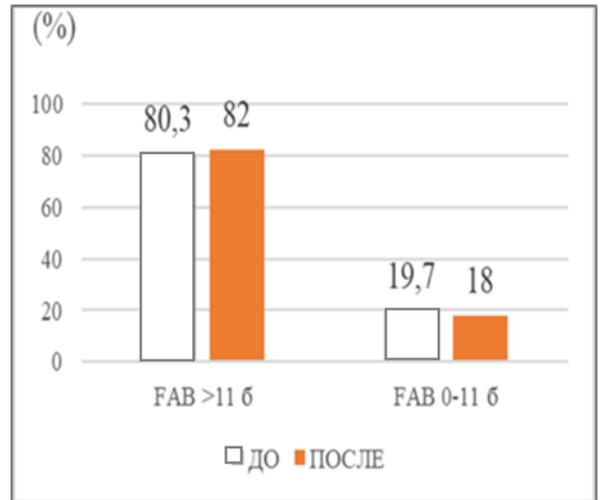


Рисунок 8 – Оценка когнитивного статуса в динамике по шкале FAB (n = 122, p = 0,687)

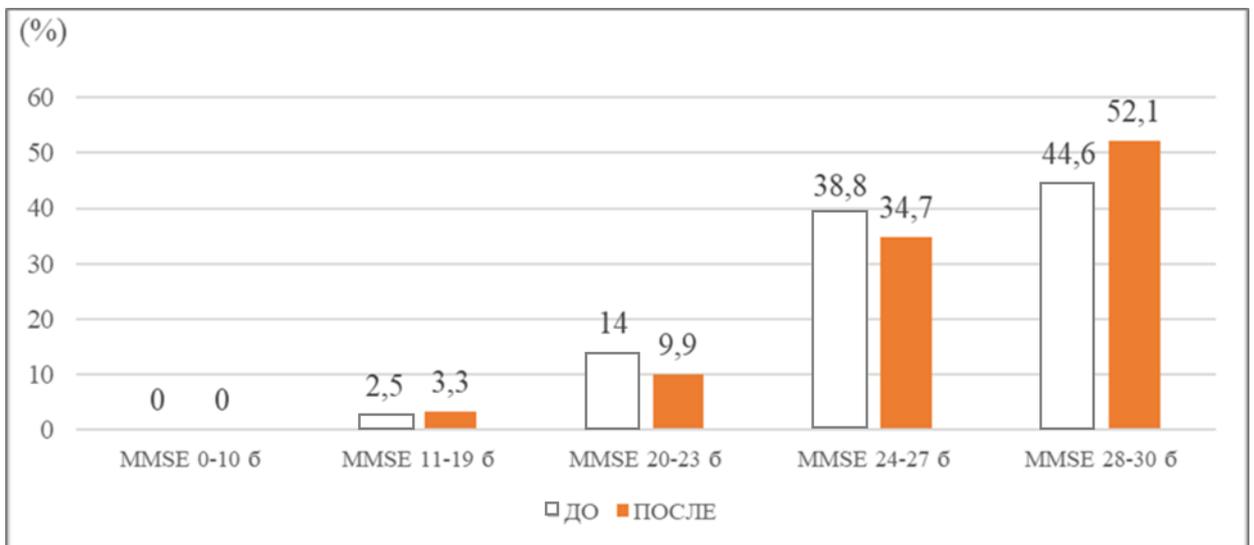


Рисунок 9 – Оценка когнитивного статуса в динамике по шкале MMSE (n = 122, p = 0,035)

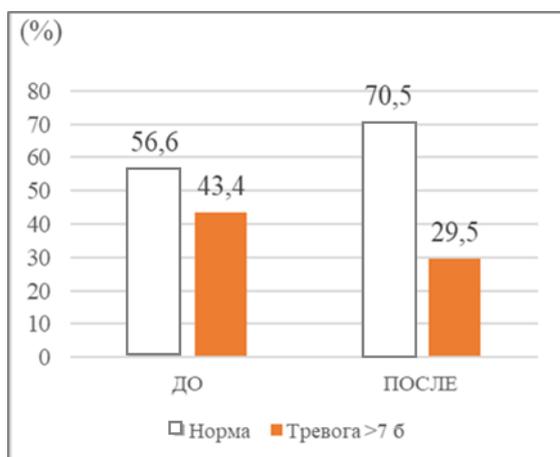


Рисунок 10 – Оценка тревоги в динамике по шкале HADS (n = 122, p = 0,003)

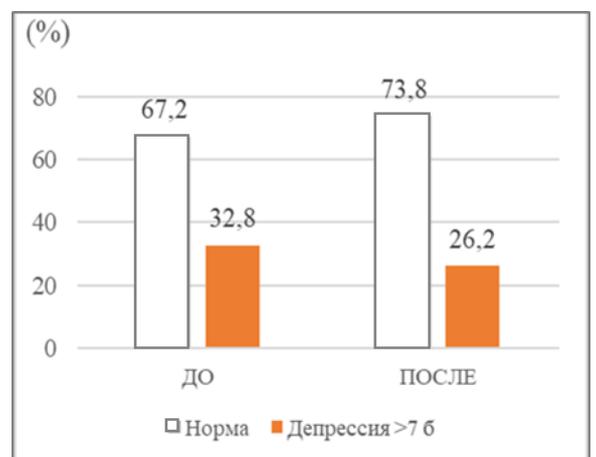


Рисунок 11 – Оценка депрессии в динамике по шкале HADS (n = 122, p = 0,152)

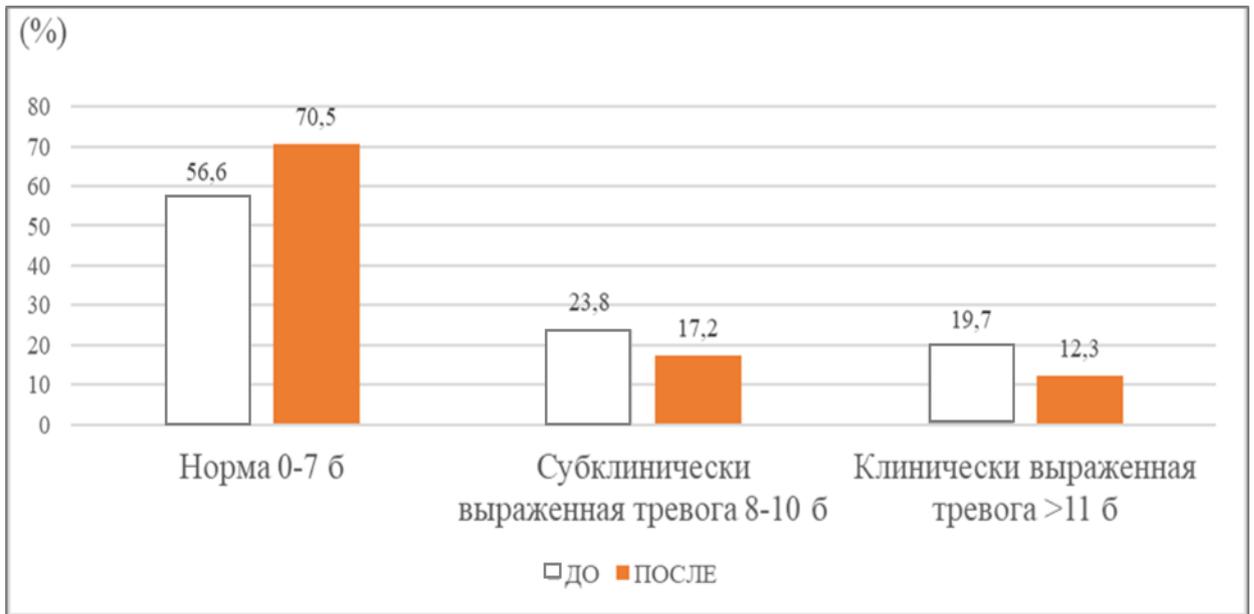


Рисунок 12. Оценка тревоги в динамике по шкале HADS (n = 122, p < 0,001)

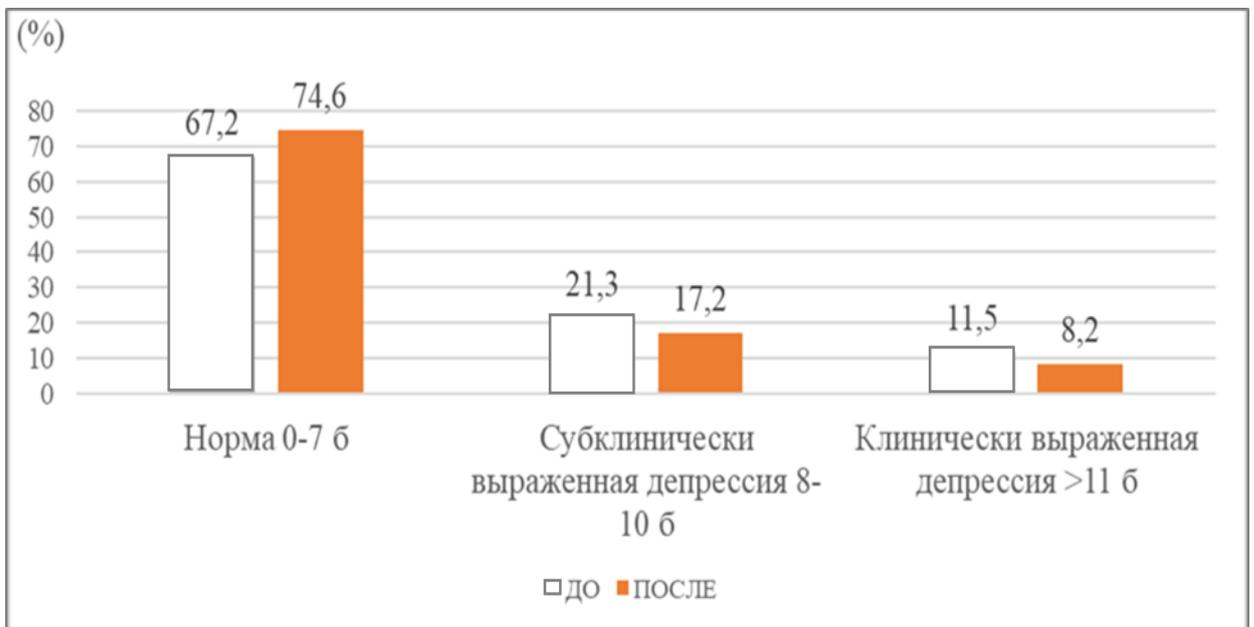


Рисунок 13 – Оценка депрессии в динамике по шкале HADS (n = 122, p = 0,058)

При первичном осмотре, только у 16 (10%) из 160 (100%) пациентов ОГ отмечалась ремиссия. За период исследования 50,8% пациентам удалось установить длительный, многомесячный (5 и более межприступных интервалов) контроль над приступами (p < 0,001, критерий Вилкоксона), а в 27,9% случаев вывести в ремиссию продолжительностью более 12 месяцев. По результатам динамического осмотра, было выявлено существенное снижение общей частоты и тяжести приступов (p = 0,001, критерий Вилкоксона), в том числе, за счет улучшения показателей комплаентности (p = 0,018, критерий Вилкоксона). Достижение данных результатов обеспечивалось применением алгоритма диагностики и лечения, основанного на анализе половозрастных особенностей патоморфоза фокальных эпилепсий у взрослых (Таблица 82, Рисунок 14).

Таблица 82 – Эффективность терапии по результатам динамического наблюдения через 12 месяцев (n = 122)

	До		После		Значение p	
	n	%	n	%		
Общая частота приступов: 0 – нет приступов (5 и более межприступных интервалов), 1 – редкие (около 1 раза в год), 2 – средняя частота (несколько раз в год), 3 – частые (1 раз в месяц и чаще)	0	13	10,7	62	50,8	p < 0,001a
	1	9	7,4	3	2,5	
	2	24	19,7	18	14,8	
	3	76	62,3	39	32,0	
Тяжесть приступов (категория) NHS3: 1 – 4 и более баллов (приступы тяжелые), 2 – до 4 баллов (приступы легкие), 3 – нет приступов (5 и более межприступных интервалов)	1	95	77,9	49	40,2	p < 0,001a
	2	14	11,5	11	9,0	
	3	13	10,7	62	50,8	
Ремиссия (отсутствие приступов за последние 12 месяцев): 1 – нет, 2 – да	1	109	89,3	88	72,1	p < 0,001b
	2	13	10,7	34	27,9	
Показатели комплаентности (n = 99): 0 – абсолютно некомплаентен, 1 – некомплаентен периодами, 2 – единичные пропуски приема АЭП, 3 – комплаентность 100%	0	6	6,1	6	6,1	p = 0,018a
	1	7	7,1	2	2,0	
	2	13	13,1	2	2,0	
	3	73	73,7	89	89,9	
<i>Примечание:</i> а – критерий Вилкоксона, б – критерий Мак Немара						

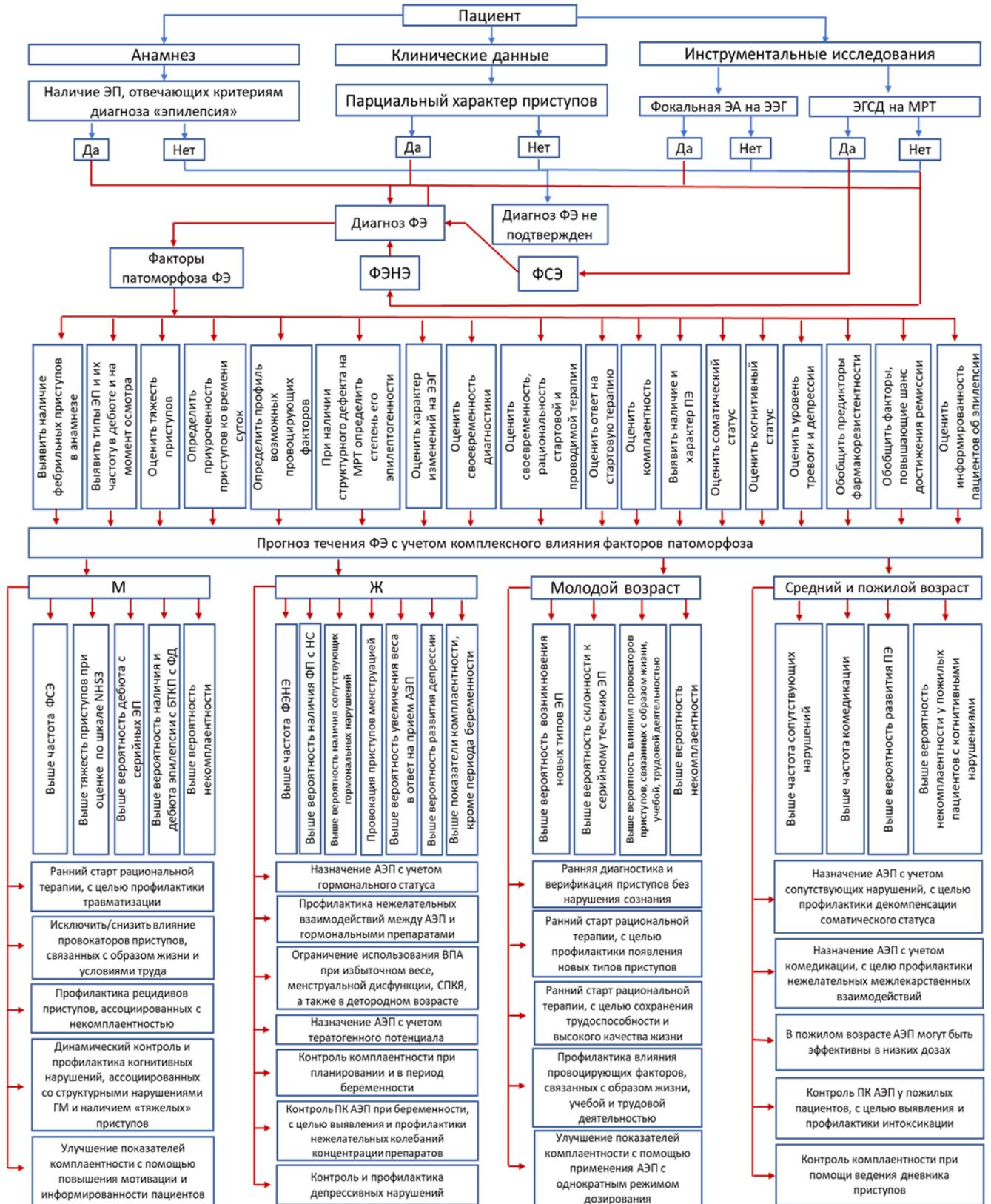


Рисунок 14 – Алгоритм диагностики и лечения фокальных эпилепсий у взрослых с учетом половозрастных особенностей и факторов патоморфоза (дополнение к базовым алгоритмам)

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Основной целью при ведении пациентов с эпилепсией является достижение стойкой ремиссии при условии сохранения высокого качества жизни. С точки зрения современной эпилептологии, термин «качество жизни» объемлет в себе термин «контроль над приступами» и может не всегда коррелировать с ним. Критериями, характеризующими высокое качество жизни, являются физическое, психологическое и социальное здоровье. Физическое здоровье отражает общее физическое состояние человека, возможность вести активный образ жизни, быть достаточно энергичным и хорошо восстанавливаться после сна. Расстройство психологического здоровья может быть связано с тревожными и депрессивными нарушениями, которые нередко наблюдаются у пациентов с эпилепсией и усиливают их стигматизацию. Социальное здоровье определяется потенциалом и возможностями пациентов быть адаптированными к жизни в обществе. При этом они не должны испытывать трудностей с обучением, трудоустройством, созданием семьи и общением с людьми [36].

Высокое качество жизни пациентов обеспечивается положительной направленностью патоморфоза эпилепсии, которая зависит от большого числа факторов, влияющих на течение заболевания. В нашей работе мы отразили и изучили роль основных факторов, определяющих ход эволюции, закономерности и варианты развития клинической картины эпилепсии.

Для обеспечения положительной динамики качества жизни необходим рациональный подход на всех этапах ведения пациентов начиная с эффективной и своевременной диагностики. По результатам нашей работы было отмечено, что только у 56,9% пациентов диагноз «эпилепсия» был поставлен своевременно. С учетом того, что лечение заболевания не осуществляется до момента достоверного подтверждения диагноза, своевременность является необходимым критерием диагностики и фармакотерапии, влияющим в итоге на вероятность достижения ремиссии [132]. Поздняя диагностика заболевания может быть связана с различными причинами в каждом индивидуальном случае, но к статистически значимым, по результатам нашего исследования, были отнесены: приступ дебюта – ФП без НС/ФП с НС ($p < 0,001$), низкая частота приступов в дебюте ($p = 0,008$) и ФЭНЭ в сравнении с ФСЭ ($p = 0,011$). Было отмечено, что в случае дебюта заболевания с ФП без НС или ФП с НС, пациенты и их родственники длительное время не связывали свое состояние с проявлениями эпилепсии, ввиду сложившихся у населения стереотипов об «истинных» эпилептических приступах. Полученные результаты коррелировали с данными литературы [147]. В связи с этим нередко пациенты обращались к смежным специалистам, а возникшее состояние относили к проявлениям различных дисфункций органов и систем, зачастую не имеющих отношения к ЦНС. Низкая частота приступов в дебюте, с одной стороны, усиливала сомнения пациента в диагнозе, с другой – способствовала объяснению возникших проявлений различными сопутствующими ситуациями (пубертатный возраст, беременность, перименопаузальная перестройка организма,

переутомление во время учебы и работы и др.). И наоборот, при дебюте с тяжелых судорожных приступов с нарушением сознания (БТКП с ФД) и/или высокой частоте приступов, как правило, диагностика и последующая терапия были своевременны [155]. По нашим наблюдениям, ранняя выявляемость заболевания была связана также с формой эпилепсии. Обнаружение структурных изменений в ГМ на фоне клинических проявлений способствовало более тщательной диагностике пациентов и раннему отождествлению возникших симптомов с эпилепсией. Отсутствие изменений на МРТ ГМ при ФЭНЭ, особенно в сочетании с нормальными результатами ЭЭГ в ряде случаев вводило в заблуждение пациентов и специалистов, в особенности при атипичном течении приступов или недостаточной информативности анамнестических данных. При дополнительном анализе результатов нами была выявлена связь между полом и приступом дебюта, а также полом и формой эпилепсии. Мужской пол ассоциировался с дебютом эпилепсии с БТКП с ФД и фокальной структурной эпилепсией, а женский, наоборот, с дебютом с ФП без НС/ФП с НС и фокальной эпилепсией неизвестной этиологии (приступ дебюта: $p = 0,02$; форма эпилепсии – ФЭНЭ/ФСЭ: $p = 0,015$). В определенной степени этим можно объяснить более высокие показатели ранней диагностики у М 64,6% в сравнении с Ж 51,6%. С учетом важности своевременного начала лечения пациентов, необходимо отметить механизмы способствующие выявляемости эпилепсии. К ним можно отнести, повышение информированности населения и, в частности, воспитателей дошкольных и школьных учреждений, сотрудников высших учебных заведений, работодателей на предприятиях в вопросах, касающихся клинических проявлений заболевания [6].

Динамика качества жизни тесно связана с любыми клиническими трансформациями эпилептических приступов. Ранее было отмечено, что у пациентов часто наблюдается появление новых типов приступов в картине заболевания, учащение и утяжеление их проявлений, смена приуроченности приступов ко времени суток, склонность к серийному и статусному течению. К факторам статистически значимо снижающим качество жизни, относились: большое количество типов приступов ($p < 0,001$), высокая частота приступов ($p < 0,001$), наличие тяжелых (4 и более баллов по шкале NHS3) приступов с нарушением сознания ($p < 0,001$), смена приуроченности приступов ко времени суток ($p = 0,019$) и склонность (30% и более эпизодов) к серийному течению приступов ($p = 0,023$). Полученные результаты коррелировали с выводами ряда исследователей [105,112].

Фокальная эпилепсия у взрослых, как правило, характеризуется наличием в клинической картине следующих типов приступов: ФП без НС, ФП с НС, БТКП с ФД [170]. Больше одного типа приступов отмечалось примерно у 63% пациентов, при этом по данному показателю лидировали Ж с 68,4%, против 55,3% у М. Время, необходимое для присоединения новых типов приступов к имеющимся, вариабельно и могло занимать от нескольких дней и месяцев до нескольких десятилетий. Отрицательный патоморфоз характеризовался присоединением тяжелых

типов приступов к легким, что, в свою очередь, ассоциировалось с возникновением и усилением тревожно-депрессивных нарушений, снижением качества жизни и социальной дезадаптацией. К факторам статистически значимо повышающим вероятность возникновения новых типов приступов относились более ранний возраст дебюта эпилепсии ($p < 0,001$), более молодой возраст пациентов ($p = 0,006$), большая длительность заболевания ($p = 0,021$) и применение нерациональных схем терапии ($p = 0,002$). С увеличением длительности заболевания не только повышалась вероятность присоединения новых типов приступов, но и в целом увеличивалось количество типов приступов ($p = 0,008$). При этом чем меньше был возраст пациентов на момент исследования, тем большее количество типов приступов наблюдалось в клинической картине ($p = 0,006$). Из числа пациентов, принимающих на момент первичного осмотра АЭП, только у 46,3% проводимая терапия соответствовала международным стандартам. При анализе данных было выявлено, что в группе пациентов, у которых стартовая и последующие схемы лечения не назначались в соответствии с рациональными принципами, вероятность присоединения новых и в целом количество типов приступов были выше. Применение низких доз АЭП, непродолжительных форм с нарушением кратности приема, назначение препаратов без учета формы эпилепсии и типа приступов отражается на эффективности терапии, поскольку данные схемы не обладают достаточным ресурсом для подавления патологического динамического развития эпилептической системы [3]. В условиях отсутствия противодействия эпилептическая система претерпевает трансформации, в результате чего возникают эволюционные изменения клинической картины. Данные исследования показали, что на вероятность возникновения новых типов приступов не влияли ни пол пациента ($p = 0,095$), ни форма эпилепсии – ФЭНЭ/ФСЭ ($p = 0,123$). Также было отмечено отсутствие статистически значимой взаимосвязи между полом ($p = 0,105$) и формой эпилепсии – ФЭНЭ/ФСЭ ($p = 0,208$), и общим количеством типов приступов в анамнезе.

В нашем исследовании мы учитывали влияние на качество жизни и социальную адаптацию таких параметров, как частота приступов и тяжесть клинических проявлений. В связи с этим выявлялись факторы, ассоциированные с данными параметрами. К частым мы относили приступы, проявляющиеся 1 раз в месяц и чаще, приступам средней частоты – те, которые отмечались несколько раз в год, редким – около 1 раза в год. Было отмечено, что высокая частота приступов коррелировала с формой эпилепсии и была более характерна для ФЭНЭ (в дебюте: $p = 0,005$; на момент первичного осмотра: $p = 0,012$). Кроме этого, прогнозировать высокую частоту приступов можно при дебюте эпилепсии с серийных приступов ($p = 0,048$), при применении нерациональных схем терапии (низкие недостаточные дозы: $p = 0,032$; непродолжительные формы АЭП: $p = 0,037$), а также в периоды, когда пациенты испытывали стресс ($p = 0,005$), употребляли алкоголь ($p = 0,019$), или отмечали другие провоцирующие факторы. При анализе данных, статистически значимой взаимосвя-

зи между частотой приступов и полом ($p = 0,532$), а также частотой приступов и возрастом ($p = 0,201$) выявлено не было. Однако стоит отметить, что высокая частота приступов не была характерна, в частности, в пожилом возрасте [38].

Результаты тестирования выявили взаимосвязь между мужским полом и более тяжелыми (оценка по шкале NHS3) приступами ($p = 0,036$). В определенной степени это связано с большей частотой случаев БТКП с ФД в клинической картине эпилепсии у мужчин ($p = 0,003$). Дополнительно было отмечено, что чем моложе возраст дебюта заболевания, тем выше тяжесть приступов при оценке по шкале NHS3 ($p = 0,005$). Наличие тяжелых приступов, чаще наблюдалось в группе, где терапия не соответствовала рациональным стандартам ($p < 0,001$) или рекомендации по лечению не соблюдались со стороны пациента ($p = 0,010$). Было также отмечено, что тяжесть приступов по шкале NHS3 не зависела от формы эпилепсии ($p = 0,484$) и возраста пациентов ($p = 0,525$).

На момент первичного осмотра, у 38,8% пациентов отмечались приступы как в дневное время во время бодрствования, так и ночью во сне. У данной группы пациентов приступы на начальном этапе, как правило, проявлялись в определенную фазу суточного цикла, но со временем отмечался отрицательный патоморфоз в виде смены приуроченности приступов ко времени суток. Патофизиологической основой данных изменений, являются процессы, связанные с эволюцией эпилептической системы. Социальная адаптация пациентов с изолированными ночными приступами существенно выше, чем у больных с наличием дневных приступов. Они часто не испытывали трудностей с возможностью посещения учебных заведений, были трудоустроены и могли поддерживать в достаточном объеме общение с людьми, были менее стигматизированы и менее тревожны. Это не исключало наличие у них когнитивных нарушений, которые могут быть препятствием для активного профессионального развития, но в целом в данной группе пациенты реже увольнялись с работы по причине имеющейся эпилепсии. Наиболее дестабилизирующим, в плане социальной адаптации, вариантом смены приуроченности приступов ко времени суток, было присоединение дневных приступов к ночным. Прогнозирование вероятности данного развития клинической картины – актуальная задача, поскольку подобные изменения приводят к резкому снижению качества жизни пациентов. По нашим наблюдениям, к факторам, ассоциированным с высокой вероятностью смены приуроченности приступов ко времени суток, можно отнести наличие серийных приступов ($p < 0,001$) и эпилептический статус в анамнезе ($p = 0,043$). Риск данного варианта патоморфоза, также повышается с увеличением длительности заболевания ($p = 0,007$) и при более раннем дебюте ($p = 0,005$). При анализе зависимости с полом ($p = 0,942$), возрастом ($p = 0,299$) и формой эпилепсии – ФЭНЭ/ФСЭ ($p = 0,692$), статистически значимых различий выявлено не было.

У 58,8% исследуемых хотя бы однократно в анамнезе отмечалось серийное течение, а у 19% серийными были не менее 30% иктальных эпизодов. Наличие серийных приступов, а также формирование склонности (30% и более эпизодов) к серийному течению, являлись факторами, статистически значимо повышающим вероятность развития когнитивных (MMSE: $p = 0,036$; FAB: $p = 0,012$) и тревожных нарушений ($p = 0,017$), а также способствующими социальной дезадаптацией ($p = 0,047$) и снижению качества жизни ($p = 0,023$). Патоморфоз, при котором с течением времени 30% и более эпизодов в клинической картине характеризовались серийными приступами, ассоциировался, с наличием эпилепсии в роду ($p = 0,011$), фебрильными приступами в анамнезе ($p = 0,029$) и склерозом гиппокампа ($p = 0,049$). Дополнительными факторами риска, являлись высокая частота приступов в дебюте эпилепсии ($p = 0,002$) и увеличение количества типов приступов в клинической картине ($p = 0,049$). С возрастом, наоборот, снижалась вероятность такого варианта патоморфоза ($p = 0,04$). Такие факторы, как пол ($p = 0,116$) и форма эпилепсии – ФЭНЭ/ФСЭ ($p = 0,153$) не коррелировали со склонностью (30% и более эпизодов) к серийному течению приступов.

По результатам нашего исследования, у 8,8% пациентов в анамнезе отмечался эпилептический статус, а у 1,9% пациентов заболевание дебютировало таким вариантом тяжелого течения. При анализе большого числа факторов статистически значимо повышающим вероятность подобного варианта патоморфоза оказался склероз гиппокампа ($p = 0,001$). Склероз гиппокампа — это высокоэпилептогенный структурный дефект головного мозга, который нередко выявлялся у пациентов с МВЭ и коррелировал с наличием фебрильных приступов в анамнезе ($p = 0,004$). Полученные результаты коррелировали с данными научных исследований [22,28]. Статусное течение приступов оказывает сильнейшее повреждающее действие на головной мозг, последствиями которого могут стать активация механизмов эпилептогенеза с последующей трансформацией клинической картины, например, в виде смены приуроченности приступов ко времени суток, учащения приступов, развития выраженных когнитивных нарушений и т.д. При изучении данных у пациентов разного пола ($p = 0,126$) и возраста ($p = 0,667$), с различными формами эпилепсии – ФЭНЭ/ФСЭ ($p = 0,79$), статистически значимых показателей, свидетельствующих о повышении риска развития эпилептического статуса в связи с этими факторами, выявлено не было.

Достижение ремиссии (отсутствие приступов более 12 месяцев) является благоприятным вариантом патоморфоза заболевания и несет положительный потенциал, повышающий качество жизни ($p < 0,001$) и социальную адаптацию пациентов ($p = 0,034$). На момент начала исследования из 160 пациентов только у 10% отмечалась ремиссия (отсутствие приступов более 12 месяцев), при этом во всех случаях на фоне приема АЭП. За время работы с пациентами данный показатель увеличился до 27,9%. Однако стоит отметить, что полного прекращения и

стабильного многомесячного контроля над приступами, с существенным повышением качества жизни, удалось достичь у 50,8% пациентов. Все они потенциально имели возможность достичь ремиссии (отсутствие приступов более 12 месяцев), но по причине возникновения за время исследования единичных, как правило, спровоцированных (некомплаентность, замена оригинальных АЭП на дженерики, прием сопутствующей терапии, прием алкоголя и другие провокаторы) приступов, не были включены в эту группу. Сама вероятность достижения ремиссии и последующее устойчивое ее сохранение зависит от ряда факторов, выявление которых может помочь в прогнозировании того или иного варианта патоморфоза. Например, хороший ответ на стартовую терапию ($p < 0,001$), изолированные дневные приступы бодрствования ($p = 0,044$), ФСЭ (в случае нетерминальной ремиссии) в сравнении с ФЭНЭ ($p = 0,02$) повышали вероятность достижения ремиссии. Здесь нужно добавить, что успех ассоциировался с проведением рационального лечения ($p = 0,004$), в противных условиях достижение ремиссии, было практически невозможно. Благоприятным условием для сохранения положительного результата на длительную перспективу, являлась комплаентность пациентов, а в ряде случаев применение только оригинальных АЭП. Нами было отмечено, что показатели комплаентности были выше у пациентов, которые вели дневник приступов ($p = 0,043$). Комплаентность также улучшалась с увеличением возраста ($p = 0,019$). Шанс достижения ремиссии, статистически значимо снижался у пациентов с высокой частотой приступов в дебюте заболевания ($p = 0,003$), при большом количестве типов приступов ($p < 0,001$) и наличии серийных приступов в анамнезе ($p = 0,002$). Полученные результаты коррелировали с выводами ряда исследователей [60,64,64]. В целом вероятность устойчивого, длительного (более 12 месяцев) контроля над приступами не зависела от пола ($p = 0,598$) и возраста пациентов ($p = 0,331$).

При ведении пациентов с длительной ремиссией необходимо учитывать факторы, обладающие потенциалом нарушить достигнутое равновесие и вызвать рецидив приступов. По нашим данным, к ним относились некомплаентность ($p = 0,039$), вызванная различными причинами (неуверенностью в диагнозе, употреблением алкоголя, недоступностью АЭП, беременностью и т.д.) и провокация приступов, например, физическими нагрузками ($p = 0,001$). В ряде случаев, рецидив приступов был связан с приемом препаратов с проэпилептогенными свойствами (антибиотики, нейротропные и психотропные, гормональные, бронходилататоры и др.), поэтому пациентам необходимы рекомендации, освещающие данный аспект течения и лечения эпилепсии [188]. Высокая температура окружающей среды, статистически чаще провоцировала приступы у пациентов с фебрильными приступами в анамнезе ($p = 0,004$) и ФП с НС в клинической картине ($p = 0,001$), а гипертермия у больных с сосудистыми аномалиями (кавернозная ангиома, АВМ) головного мозга ($p = 0,031$). Значимого влияния пола ($p = 0,229$), возраста ($p = 0,407$) и формы эпилепсии – ФЭНЭ/ФСЭ ($p = 0,451$) на риск рецидива приступов выявлено не было.

Обеспечение благоприятного патоморфоза может быть затруднено в связи с нежелательными эффектами антиэпилептической фармакотерапии. В данном контексте использование АЭП сопряжено с возникновением побочных и парадоксальных реакций организма, утяжеляющих клиническую картину заболевания. В нашем исследовании у 5,7% пациентов, принимающих АЭП, 1,9% мужчин и 8,1% женщин отмечался «феномен аггравации». При данном феномене прием препаратов приводит к обратному «парадоксальному» эффекту – учащению и утяжелению течения приступов. С учетом того, что проявления аггравации часто сходны с естественной эволюцией картины заболевания, для выбора эффективного алгоритма лечебных мероприятий, необходима достоверная интерпретация возникших симптомов и своевременная диагностика феномена. Нами были проанализированы все случаи аггравации эпилепсии у пациентов и выделены факторы, влияние которых статистически значимо повышает вероятность развития данного варианта патоморфоза заболевания. К ним относились политерапия ($p = 0,048$) и ФЭНЭ в сравнении с ФСЭ ($p = 0,006$). По данным литературы, женский пол также относится к факторам риска аггравации [45]. Высокая частота аггравации среди женщин была выявлена и в ходе нашей работы, однако значимых различий получено не было ($p = 0,152$). Аггравация эпилепсии, по нашим данным, также не являлась возрастзависимым вариантом патоморфоза ($p = 0,599$). Возникновение различных ПЭ при использовании АЭП отмечалось у 52,9% исследуемых. При этом случаи, когда выраженность нежелательных проявлений требовала отмены/замены препарата ограничивались 29,4% и ассоциировались с наличием эпилепсии в роду ($p = 0,012$) и с применением ВПА ($p < 0,001$). Наличие тяжелых ПЭ, требующих отмены/замены АЭП коррелировало с низким качеством жизни ($p = 0,026$). Полученные результаты согласуются с данными литературы [71]. По нашим данным, риск возникновения побочных эффектов повышался с увеличением возраста ($p = 0,018$), а также при наличии сопутствующих нарушений ($p = 0,001$) и комедикации ($p = 0,015$), частота которых также нарастала с увеличением возраста (сопутствующие нарушения: $p = 0,001$; комедикация: $p < 0,001$). Это необходимо учитывать при подборе терапии возрастным пациентам, которая должна быть максимально нейтральна по отношению к совместно применяемым препаратам и не должна нарушать работу органов и систем. Вероятность появления побочных эффектов повышалась с увеличением количества попыток терапии ($p < 0,001$), а также у пациентов с ФЭНЭ в сравнении с ФСЭ ($p = 0,013$). При детальном изучении ПЭ отдельных препаратов было выявлено, что применение ВПА ассоциировалось с тромбоцитопенией ($p = 0,012$) и увеличением массы тела ($p = 0,002$), а применение ТПМ со снижением веса пациентов ($p = 0,001$). Похожие результаты были получены в ряде других научных исследований [23,43]. По нашим данным, пол пациентов не коррелировал с вероятностью возникновения ПЭ ($p = 0,166$), при этом у женщин ПЭ встречались примерно на 20% чаще, чем у мужчин.

Анализ эффективности фармакотерапии осуществлялся по следующим критериям: терапия считалась высокоэффективной в случае прекращения приступов, значимый эффект отмечался при снижении их частоты $> 50\%$. При снижении частоты приступов $< 50\%$ или полном отсутствии какого-либо клинического эффекта терапия считалась неэффективной. Если не удавалось установить контроль над приступами после проведения 2-3 рациональных схем терапии, то констатировалось резистентное течение заболевания как один из наиболее неблагоприятных вариантов патоморфоза эпилепсии [128].

Низкая эффективность терапии и высокий риск развития фармакорезистентности ассоциировались с высокой частотой ($p < 0,001$), большим количеством типов приступов в анамнезе ($p < 0,001$), наличием серийных приступов ($p = 0,002$), ФП с НС в клинической картине ($p = 0,002$), сменой приуроченности приступов ко времени суток ($p < 0,001$) и наличием врожденных аномалий развития ГМ ($p = 0,016$). Дополнительными факторами, затрудняющими контроль над эпилепсией, являлись провокаторы приступов ($p = 0,013$), применение нерациональных схем терапии ($p < 0,001$) и некомплаентность пациентов ($p = 0,002$). Статистически значимо повышалась вероятность успеха лечения и снижался риск формирования резистентного течения при рациональности лечения и хорошем ответе на стартовую терапию ($p < 0,001$), а также при наличии изолированных дневных приступов бодрствования в сравнении с ночными приступами сна или приступами в любое время суток ($p = 0,03$). Полученные результаты согласуются с данными отечественных и зарубежных исследователей [4,49,117]. По нашим данным, эффективность терапии и риск формирования фармакорезистентности не зависели от пола ($p = 0,304$), возраста пациента ($p = 0,782$) и формы эпилепсии – ФЭНЭ/ФСЭ ($p = 0,894$).

В ряде случаев фармакорезистентные пациенты отмечали феномен «медового месяца», характеризующийся временным (до 1–3 месяцев) положительным эффектом, в ответ на прием «нового» АЭП, после которого частота и тяжесть приступов возвращались к исходным показателям. По нашим данным, феномен «медового месяца» ассоциировался с дебютом эпилепсии с серийного течения приступов ($p = 0,045$) и высокой частотой БТКП с ФД в начале заболевания ($p = 0,017$). Нередко фармакорезистентность развивалась у пациентов с медиальной височной эпилепсией и склерозом гиппокампа, который по результатам нашего исследования ассоциировался с фебрильными приступами в анамнезе ($p = 0,004$). Полученные результаты коррелировали с данными литературы [7].

Социальная адаптация пациентов напрямую зависит от сохранности когнитивной сферы и психического состояния пациентов. В нашем исследовании когнитивные нарушения различной степени были выявлены в 56,2% случаях по результатам тестирования по шкале MMSE и в 44,4% случаях по результатам тестирования по шкале FAB. О поражении лобных долей (лобная деменция) свидетельствуют низкие показатели по шкале FAB (11 и менее баллов), при относи-

тельно высоких результатах MMSE (24 и более баллов). Легкая деменция альцгеймеровского типа, наоборот, характеризуется снижением показателя MMSE (20–23 балла) при нормальных или умеренно сниженных результатах FAB (более 11 баллов). Существенное снижение обоих показателей отмечается в случаях умеренной и тяжелой деменции альцгеймеровского типа. По результатам нашей работы, выраженные (23 и менее баллов) когнитивные нарушения по шкале MMSE чаще наблюдались у женщин, а по шкале FAB (11 и менее баллов) у мужчин, однако статистически значимых различий выявлено не было. При анализе данных, также было выявлено, что нарушения когнитивной сферы (по результатам MMSE и FAB) коррелировали с наличием тяжелых (4 и более баллов по шкале NHS3) приступов в клинической картине (MMSE: $p = 0,001$; FAB: $p = 0,003$). К дополнительным факторам риска относились, наличие серийных приступов в анамнезе (MMSE: $p = 0,036$; FAB: $p = 0,012$) и ФСЭ (MMSE: $p = 0,01$; FAB: $p = 0,026$). Снижение когнитивного статуса, у пациентов с эпилепсией, также ассоциировалось с тревогой (MMSE: $p < 0,001$; FAB: $p = 0,001$) и депрессией (MMSE: $p < 0,001$; FAB: $p < 0,001$). Было отмечено, что больные с отсутствием тревожно-депрессивных нарушений имели более высокие показатели при исследовании когнитивной сферы. По результатам изучения ЭЭГ, была выявлена статистически значимая взаимосвязь между наличием эпилептиформных изменений и низкими результатами при тестировании по шкале MMSE ($p = 0,002$), чего не отмечалось при анализе по шкале FAB ($p = 0,247$). При детальном изучении пациентов с ФСЭ было отмечено, что частота выраженных (менее 20 баллов) когнитивных нарушений по MMSE ассоциировалась с наличием ишемического инсульта ($p = 0,012$), а частота лобной деменции (11 и менее баллов по шкале FAB) была выше при наличии в анамнезе нейроинфекции ($p = 0,049$) и тяжелой ЧМТ ($p = 0,019$). При лобной деменции также повышалась вероятность некомплаентности ($p = 0,038$). По данным нашего исследования, благоприятное течение патоморфоза эпилепсии, характеризующееся сохранностью когнитивной сферы пациентов, а также снижение риска развития нарушений, ассоциировались с установлением контроля над приступами (MMSE: $p = 0,001$; FAB: $p = 0,023$), уменьшением количества типов приступов (MMSE: $p < 0,001$; FAB: $p = 0,001$), трансформацией тяжелых приступов в легкие (MMSE: $p = 0,005$; FAB: $p = 0,001$). Также была отмечена статистически значимая прямая взаимосвязь между увеличением количества месяцев ремиссии/без приступов и повышением показателей при тестировании по шкале MMSE ($p = 0,015$) и FAB ($p < 0,001$). Полученные результаты коррелировали с данными научных исследований [133,180]. Вероятность возникновения когнитивных нарушений не зависела от пола (MMSE: $p = 0,426$; FAB: $p = 0,493$) и возраста пациентов (MMSE: $p = 0,075$; FAB: $p = 0,174$).

Исследование психического статуса пациентов на предмет наличия тревоги и депрессии, проводилось с помощью шкалы HADS. По результатам анализа, тревожно-депрессивные нарушения были выявлены у 51,9% пациентов. Было также отмечено, что изолированные тревож-

ные нарушения чаще отмечались у мужчин (23,1%), а сочетание тревоги с депрессией у женщин (24,2%). Факторами риска, ассоциированными с тревогой (Т) и депрессией (Д), по нашим данным, были наличие эпилепсии в роду (Т: $p = 0,025$; Д: $p = 0,003$), высокая частота приступов на момент тестирования (Т: $p < 0,001$; Д: $p = 0,002$) и наличие тяжелых (4 и более баллов по шкале NHS3) приступов (Т: $p < 0,001$; Д: $p = 0,025$). Полученные результаты согласуются с данными литературы [26]. Результаты исследования показали статистически значимую зависимость между усилением тревоги и сменой приуроченности приступов ко времени суток ($p = 0,002$), в особенности при возникновении дневных приступов бодрствования у пациентов, отмечавших до этого только ночные приступы сна. Тревожные нарушения сочетались с большим количеством типов приступов на момент исследования ($p = 0,048$) и их склонностью (30% и более эпизодов) к серийному течению ($p = 0,017$). Усиление тревоги отмечалось также при возникновении выраженных ПЭ, которые требовали отмены/замены АЭП ($p = 0,002$). По данным исследования, депрессивные расстройства ассоциировались с женским полом ($p = 0,042$) и наличием сопутствующих нарушений ($p = 0,005$). Полученные результаты коррелировали с выводами ряда авторов [83,99]. Быстрое установление контроля над приступами (Т: $p = 0,005$; Д: $p = 0,002$), трансформация тяжелых приступов в легкие (Т: $p = 0,003$; Д: $p = 0,038$), являлись факторами, снижающими риск развития тревоги и депрессии. Дополнительно стоит отметить, что ремиссия на момент исследования ($p < 0,001$) и большая длительность ремиссии ($p < 0,001$) ассоциировались со снижением уровня тревоги, в то время как выраженность депрессивных нарушений снижалась постепенно, по мере увеличения количества месяцев ($p < 0,001$), а не самого факта наступления ремиссии. Статистически значимой взаимосвязи между полом ($p = 0,511$), возрастом ($p = 0,961$), формой эпилепсии – ФЭНЭ/ФСЭ ($p = 0,544$) и вероятностью развития тревоги, а также возрастом ($p = 0,488$), формой эпилепсии – ФЭНЭ/ФСЭ ($p = 0,075$) и риском развития депрессии по результатам нашего исследования выявлено не было.

В рамках исследования была проведена оценка качества жизни пациентов и факторов, влияющих на ее уровень в динамике. Анализ базировался на сравнении результатов опросника QOLIE-31, который пациенты заполняли при первичном приеме и при последующем динамическом осмотре (в среднем через 12 месяцев). По полученным данным, повысить качество жизни пациентов удавалось в случае достижения ремиссии ($p < 0,001$), или при прекращении приступов ($p < 0,001$), а также если уменьшалось количество типов приступов под влиянием назначенной/скорректированной терапии ($p < 0,001$). Высокое качество жизни, также ассоциировалось с проведением рациональной терапии ($p < 0,001$) и ее эффективностью ($p < 0,001$). Хорошо адаптированные пациенты, не испытывающие сложностей с трудоустройством и общением с людьми, как правило, отличались наибольшими результатами при тестировании ($p < 0,001$). В свою очередь, лучше социализированы были пациенты с высоким уровнем образования, ($p < 0,001$),

находящиеся в ремиссии ($p = 0,034$) и на монотерапии ($p < 0,001$). К факторам статистически значимо снижающим качество жизни, за период наблюдения, кроме перечисленных ранее, относились присоединение тревоги ($p < 0,001$) и депрессии ($p < 0,001$), развитие и усиление когнитивных нарушений (MMSE: $p < 0,001$; FAB: $p < 0,001$), переход на политерапию ($p = 0,003$), увеличение числа попыток терапии ($p = 0,004$) и количества одновременно принимаемых АЭП ($p < 0,001$). Полученные результаты коррелировали с данными научных исследований [63,104]. Низкие результаты при тестировании, наблюдались также у пациентов с сопутствующими нарушениями ($p = 0,004$) и комедикацией ($p = 0,034$). Динамические изменения показателей качества жизни не зависели от пола ($p = 0,774$), возраста ($p = 0,457$) и формы эпилепсии – ФЭНЭ/ФСЭ ($p = 0,101$).

Анализируя эффективность, проведенной нами работы, на основе сравнения результатов тестирования по шкалам QOLIE-31, NHS3, HADS, MMSE, FAB, полученных на первичном приеме и при последующем контроле (в среднем через 12 месяцев), а также динамических изменений клинической картины заболевания за время исследования (36 месяцев), можно отметить, что были достигнуты статистически значимые результаты, отражающие формирование положительных тенденций в патоморфозе заболевания у исследуемых. Например, при анализе результатов QOLIE-31 в динамике, было выявлено значимое улучшение оценки качества жизни ($p < 0,001$), снижение страха приступов ($p < 0,001$), общее эмоциональное оздоровление ($p < 0,001$), повышение энергичности ($p = 0,001$) и показателей социальной адаптации ($p < 0,001$). Также удалось нивелировать влияние нежелательных побочных реакций, связанных с терапией и сформировать у принимающих АЭП, адекватное отношение к возможным ПЭ ($p = 0,002$). В связи с этим за время исследования удалось отметить существенное изменение общей оценки качества жизни пациентами ($p < 0,001$). При оценке динамики по шкале NHS3, было отмечено выраженное снижение тяжести/прекращение всех типов приступов БТКП с ФД ($p < 0,001$), ФП с НС ($p < 0,001$), ФП без НС ($p < 0,001$). Как было отмечено выше, положительный патоморфоз наблюдался и в эмоциональной сфере, количественное выражение которого, нашло отражение в результатах повторного тестирования по шкале HADS тревога ($p < 0,001$) и депрессия ($p < 0,001$). При этом в отношении депрессии стоит добавить то, что число пациентов, у которых полностью нивелировались депрессивные нарушения (по шкале HADS до 7 баллов) увеличилось, но не существенно ($p = 0,152$). Анализ когнитивного статуса в динамике выявил увеличение показателей MMSE ($p = 0,032$), при отсутствии статистически значимых изменений при тестировании по FAB ($p = 0,913$). Полученные результаты говорят о более стойких нарушениях при депрессии и в когнитивной сфере при заинтересованности лобных долей. По результатам анализа динамики клинической картины, было выявлено существенное улучшение в виде снижения общей частоты приступов, включая случаи с полным контролем над ними

($p < 0,001$) и повышение числа вошедших в ремиссию (12 и более месяцев) пациентов ($p < 0,001$). Вышеизложенные данные свидетельствуют о статистически значимом благоприятном влиянии на патоморфоз заболевания, диагностических и терапевтических мероприятий, проведенных в рамках исследования.

ВЫВОДЫ

1. Основными паттернами патоморфоза фокальных эпилепсий у взрослых являются: изменение частоты и количества типов приступов, смена приуроченности приступов ко времени суток, формирование склонности к серийному и/или статусному течению, ремиссия и рецидив приступов, аггравация и возникновение побочных эффектов фармакотерапии, развитие фармакорезистентности, когнитивных, тревожных и депрессивных нарушений, изменение связанного со здоровьем качества жизни.

2. Основными половыми отличиями патоморфоза фокальных эпилепсий у взрослых были следующие. У мужчин чаще отмечались: дебют эпилепсии с серийного течения ($p = 0,036$) и с билатеральных тонико-клонических приступов ($p = 0,02$), более тяжелые (оценка по шкале NHS3) приступы ($p = 0,036$), фокальная структурная эпилепсия ($p = 0,015$) и алкогольная провокация приступов ($p = 0,003$). С женским полом ассоциировались высокая частота депрессивных расстройств ($p = 0,042$), менструальная провокация (в 32,5% случаев), а также более высокая комплаентность ($p = 0,024$), за исключением периода беременности ($p = 0,013$).

3. Возрастные особенности патоморфоза фокальных эпилепсий были следующими. Чем моложе был возраст пациентов, тем большее количество типов приступов отмечалось в клинической картине ($p = 0,006$). С увеличением возраста снижалась вероятность склонности к серийному течению приступов ($p = 0,04$), повышалась комплаентность ($p = 0,019$) и вероятность развития побочных эффектов фармакотерапии ($p = 0,018$). С более ранним дебютом эпилепсии ассоциировались более высокая частота билатеральных тонико-клонических приступов (при их наличии) как в дебюте ($p = 0,001$), так и в последующем ($p = 0,004$) и в целом более тяжелое (оценка по шкале NHS3) течение приступов ($p = 0,005$).

4. Вариантами патоморфоза фокальной эпилепсии, не зависящими от половозрастных особенностей были: изменение частоты приступов, которая была выше при дебюте эпилепсии с серийного течения ($p = 0,048$); смена приуроченности приступов ко времени суток, которая ассоциировалась с более ранним дебютом ($p = 0,005$) и увеличением длительности заболевания ($p = 0,007$), наличием серийных приступов ($p < 0,001$), эпилептическим статусом в анамнезе ($p = 0,043$) и повышением уровня тревоги ($p = 0,002$); достижение ремиссии, вероятность которой была выше при низкой частоте приступов в дебюте ($p = 0,003$), отсутствии серийных приступов в анамнезе ($p = 0,002$) и хорошем ответе на стартовую терапию ($p < 0,001$); аггравация приступов, риск которой повышался при политерапии ($p = 0,048$); когнитивные нарушения, которые ассоциировались с наличием тяжелых (оценка по шкале NHS3) приступов ($p = 0,001$).

5. Факторами, которые достоверно снижали качество жизни пациентов с фокальной эпилепсией были: большое количество типов приступов ($p < 0,001$), высокая частота приступов

($p < 0,001$), наличие тяжелых (оценка по шкале NHS3) приступов ($p < 0,001$), смена приуроченности приступов ко времени суток ($p = 0,019$), склонность к серийному течению приступов ($p = 0,023$), политерапия ($p = 0,003$), возникновение ПЭ, требующих отмены АЭП ($p = 0,026$), развитие когнитивных ($p < 0,001$) и тревожно-депрессивных нарушений ($p < 0,001$).

б. По результатам применения алгоритма диагностики и лечения фокальных эпилепсий у взрослых, учитывающего половозрастные особенности патоморфоза заболевания, было выявлено достоверное снижение частоты ($p < 0,001$) и тяжести приступов ($p < 0,001$), повышение числа пациентов, достигших устойчивой ремиссии ($p < 0,001$), снижение уровня тревоги и депрессии ($p < 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выявлении предикторов неблагоприятного патоморфоза фокальной эпилепсии, необходимо как можно раньше выстраивать индивидуальную стратегию ведения пациентов, исключая влияние дестабилизирующих факторов на течение заболевания. Для этого необходимо учитывать половозрастные особенности патоморфоза и следовать принципам рациональной фармакотерапии.

2. При ведении пациентов мужского пола необходимо учитывать более тяжелый характер приступов и высокий риск травматизации. Для скорейшего установления контроля над приступами рекомендуется применение АЭП с быстрым периодом титрации, профилактика некомплаентности, в том числе связанной с употреблением алкоголя (информирование пациента и родственников об особенностях фармакотерапии, проведение профилактических бесед, увеличение количества посещений врача, ведение дневника приступов в том числе с использованием электронных форматов). Следует также оценить условия труда, для исключения занятости пациентов в небезопасных сферах деятельности, требующих высокой степени концентрации внимания (работа на высоте, с движущимися механизмами, вождение автомобиля и т.д.).

3. При ведении пациентов женского пола, особенно в детородном возрасте, необходимо применять АЭП с минимальным влиянием на репродуктивную функцию и гормональную сферу (при возможности не использовать препараты вальпроевой кислоты, отдавать предпочтение АЭП новой генерации, а во время беременности использовать их в режиме монотерапии с регулярным мониторингом плазменной концентрации). На этапе планирования беременности необходима индивидуальная работа по профилактике некомплаентного поведения, с использованием вышеописанных методов. У женщин, более пристальное внимание следует уделять своевременному выявлению и нивелированию психоэмоциональных нарушений (тестирование по шкале HADS, при необходимости, наблюдение психиатра).

4. При работе с молодыми пациентами необходимо учитывать высокий риск возникновения новых, как правило, более тяжелых приступов в клинической картине, особенно при отсутствии терапии. Для предотвращения данного варианта патоморфоза необходима ранняя диагностика эпилепсии, выявление приступов без нарушения сознания и/или судорожного синдрома (подробный сбор анамнеза, с предоставлением пациенту описания всех потенциально возможных типов приступов) и своевременное начало лечения. Для профилактики последствий некомплаентного поведения в молодом возрасте, кроме перечисленных выше методов, можно использовать препараты с однократным режимом дозирования и более продолжительным периодом полувыведения.

5. С увеличением возраста пациентов, подход к лечению должен учитывать нарастание частоты сопутствующих заболеваний и комедикации. В связи с этим необходимо отдавать

предпочтение АЭП с оптимальными параметрами фармакокинетики и минимальным профилем межлекарственных взаимодействий. В пожилом возрасте рекомендуется монотерапия, использование механизма медленной титрации, более низкие дозы и лабораторный мониторинг АЭП для профилактики интоксикации и развития побочных эффектов.

б. Для поддержания высокого качества жизни требуется ранее установление контроля над приступами, достижение устойчивой ремиссии и хорошая переносимость АЭП. Рекомендуется использовать современные АЭП в режиме монотерапии или, при невозможности, рациональной дуотерапии, назначая препараты по принципу «минимально эффективная доза и количество АЭП». Для поддержания физического, психического и социального здоровья, неразрывно связанного с качеством жизни, необходимо своевременно выявлять и нивелировать коморбидные когнитивные (тестирование по шкале MMSE, FAB) и тревожно-депрессивные (тестирование по шкале HADS) нарушения, а также проводить мониторинг общего состояния здоровья.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АВМ – артериовенозная мальформация
АРК – аномалии развития коры головного мозга
АРС – аномалии развития сосудов головного мозга
АЭП – антиэпилептический препарат
АЭТ – антиэпилептическая терапия
БАК – биохимический анализ крови
БВЦ – бриварацетам
БДЗ – бензодиазепин
ВБС – вторичная билатеральная синхронизация
ВГБ – вигабатрин
БТКП с ФД – билатеральный тонико-клонический приступ с фокальным дебютом
ВПА – вальпроаты (препараты вальпроевой кислоты)
ВЭ – височная эпилепсия
ГА – дженериковые аналоги
ГАМК – гамма-аминомасляная кислота
ГБП – габапентин
ГИ – геморрагический инсульт
ГИП – гипоксически-ишемические перинатальные повреждения головного мозга
ГМ – головной мозг
ГС – гиппокампальный склероз
ГМП – генерализованный моторный приступ
ГТ – группа терапии на момент первичного осмотра
ДАЭ – детская абсансная эпилепсия
ДЗ – демиелинизирующие заболевания головного мозга
ДЦП – детский церебральный паралич
Ж – женщины
ЗНС – зонисамид
ЗПР – заторможенность поведенческих реакций
ЗЭ – затылочная эпилепсия
ГЭНЭ – генерализованная эпилепсия неизвестной этиологии
ИИ – ишемический инсульт
ИП – инициальное повреждение
КБЗ – карбамазепин

КЖ – качество жизни
КТ – компьютерная томография
ФЭНЭ – фокальная эпилепсия неизвестной этиологии.
ЛГ – лютеинизирующий гормон
ЛЕВ – леветирацетам
ЛП – латентный период
ЛСМ – лакосамид
ЛТЖ – ламотриджин
ЛЭ – лобная эпилепсия
М – мужчины
МВЭ – медиальная височная эпилепсия
ГБУЗ МО МОНИКИ – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
Московской Области Московский областной научно-исследовательский клинический
институт
МПЭЛ (ILAE) – международная противоэпилептическая лига
МРТ – магнитно-резонансная томография
НИ – нейроинфекция
НПР – нежелательные побочные реакции
НТР – нетерминальная ремиссия
О – опухоли
ОАК – общий анализ крови
ОГ – общая группа исследования
ОКЗ – окскарбазепин
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОП – оригинальный антиэпилептический препарат
ПЕР – перампанел
ПК – плазменная концентрация
ПНЭП – психогенный неэпилептический приступ
ПСП – перинатальная структурная патология головного мозга
ФП без НС – фокальный приступ без нарушения сознания
ПГБ – прегабалин
ПЭ – побочные эффекты
РКТ – рентгеновская компьютерная томография
СГ – склероз гиппокампа
СЗКЖ – связанное со здоровьем качество жизни

СП – сосудистые поражения
СПКЯ – синдром поликистозных яичников
ФП с НС – фокальный приступ с нарушением сознания
ФСЭ – фокальная структурная эпилепсия
ТГБ – тиагабин
ТКП – тонико-клонический приступ
ТПМ – топирамат
ТЭ – теменная эпилепсия
ФБ – фенобарбитал
ФКД – фокальная кортикальная дисплазия
ФП – фебрильные приступы
ФСГ – фолликулстимулирующий гормон
ФТН – фенитоин
ФЭ – фокальная эпилепсия
ЦНС – центральная нервная система
ЧМТ – черепно-мозговая травма
ЭА – эпилептиформная активность
ЭГСД – эпилептогенный структурный дефект
ЭП – эпилептический приступ
ЭСЛ – эсликарбазепин
ЭСМ - этосуксимид
ЭЭГ – электроэнцефалография
ЮМЭ – ювенильная миоклоническая эпилепсия
FAB (Frontal Assessment Battery) – Батарея лобной дисфункции
HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) – Госпитальная шкала тревоги и депрессии
MMSE (Mini-mental State Examination) – Шкала оценки когнитивных функций
NHS3 (National Hospital Seizure Severity Scale) – Национальная госпитальная шкала тяжести приступов
QOLIE-31 (Quality of life in epilepsy) – Качество жизни при эпилепсии

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авакян, Г. Н. Трансформация эпилептической системы. Состояние вопроса и возможности решения проблемы / Г. Н. Авакян, Г. Г. Авакян // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2017. – № 9 (2). – С. 6–19. – DOI 10.17749/2077-8333.2017.9.2.006-019.
2. Авакян, Г. Н. Классификация эпилепсии международной противэпилептической лиги: пересмотр и обновление 2017 года / Г. Н. Авакян, Д. В. Блинов, А. В. Лебедева [и др.] // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2017. – № 9 (1). – С. 6–25. – DOI 10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025.
3. Авакян, Г. Н. Современный взгляд на применение пролонгированной формы карбамазепина при эпилепсии / Г. Н. Авакян, С. Г. Бурд // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2012. – № 4 (2). – С. 67–71.
4. Белова, Ю. А. Эффективность и безопасность антиэпилептической терапии / Ю. А. Белова, И. Г. Рудакова А. С. Котов // Клиническая геронтология. – 2016. – Т. 22, № 9–10. – С. 5–6.
5. Белоусова, Е. Д. Новые международные классификации эпилепсий и эпилептических приступов международной лиги по борьбе с эпилепсией / Е. Д. Белоусова, Н. Н. Заваденко, А. А. Холин, А. А. Шарков // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 7. – С. 99–106.
6. Беляев, О. В. Оценка осведомленности об эпилепсии среди студентов Волгоградского государственного медицинского университета и определение уровня стигматизации эпилепсии / О. В. Беляев, Е. А. Жаркина, Т. И. Коновалова // Русский журнал детской неврологии. – 2017. – № 12 (4). – С. 21–31. – DOI 10.17650/2073-8803-2017-12-4-21-31.
7. Власов, П. Н. Новые возможности фармакотерапии пациента с рефрактерной эпилепсией / П. Н. Власов // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2016. – № 8 (4). – С. 49–57. – DOI 10.17749/2077-8333.2016.8.4.049-057.
8. Глухова, Л. Ю. Значение электроэнцефалографических активирующих методов в клинической практике невролога / Л. Ю. Глухова, К. Ю. Мухин, М. А. Никитина [и др.] // Русский журнал детской неврологии. – 2013. – Т. 8, № 3. – С. 15–30.
9. Дмитренко, Д. В. Социальная адаптация и качество жизни женщин репродуктивного возраста, страдающих эпилепсией / Д. В. Дмитренко, Н. А. Шнайдер, Ю. Б. Говорина, А. В. Муравьева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – Т. 7. № 3. – С. 15–20.
10. Докукина, Т. В. Новое клиническое определение эпилепсии / Т. В. Докукина, М. В. Махров // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2014. – № 6 (3). – С. 38–44.
11. Долинина, А. Ф. Факторы риска рецидива фебрильных судорог / А. Ф. Долинина, Л. Л. Громова, К. Ю. Мухин // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2015. – № 7 (1). – С. 20–24.

12. Дубенко, А. Е. Варианты трансформации эпилептических приступов / А. Е. Дубенко, О. О. Васильева, Д. П. Коваленко // Украинский вестник психоневрологии. – 2011. – Т. 19, № 4.
13. Зенков, Л. Р. Клиническая эпилептология / Л. Р. Зенков. – М.: МИА, 2010.
14. Калинин, В. А. Математическое моделирование процесса эпилептогенеза в различных возрастных группах / В. А. Калинин, И. Е. Повереннова, Е. М. Бекетова, М. А. Громаковская // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2016. – № 8 (3). – С. 74–83. – DOI 10.17749/2077-8333.2016.8.3.074-083.
15. Калинин, В. А. Эволюция механизмов эпилептогенеза в возрастном аспекте / В. А. Калинин, И. Е. Повереннова, А. В. Якунина // Актуальные вопросы эпилептологии в неврологической и психиатрической практике: Матер. Всероссийской науч.-практической конференции. – Казань, 2014. – С. 76–79.
16. Калинин, В. В. Депрессии при эпилепсии: распространенность, факторы риска, симптоматика и терапия / В. В. Калинин, Е. В. Железнова, А. А. Земляная [и др.] // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2017. – № 9 (3). – С. 47–53. – DOI 10.17749/2077-8333.2017.9.3.047-053.
17. Калинин, В. А. Закономерности течения эпилепсии в разные возрастные периоды / В. А. Калинин, А. В. Якунина, И. Е. Повереннова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – Спецвыпуск 1. – С. 26–30.
18. Карлов, В. А. Учение об эпилептической системе. Заслуга отечественной научной школы / В. А. Карлов // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2017. – № 9 (4). – С. 76–85. – DOI 10.17749/2077-8333.2017.9.4.076-085.
19. Карлов, В. А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: Руководство для врачей / В. А. Карлов – М.: Бином-Пресс, 2019. – 896 с.
20. Карлов, В. А. Латерализация эпилептических очагов и компонентов спайк-волнового комплекса у пациентов с префронтальной эпилепсией и проблема функциональной асимметрии больших полушарий головного мозга / В. А. Карлов, В. В. Гнездицкий, Л. Г. Гейбатова // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2012. – № 4 (4). – С. 32–39.
21. Карлов, В. А. К вопросу о рецидивах у взрослых больных с эпилепсией / В. А. Карлов, Е. М. Рокотянская, Г. А. Коваленко // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2011. – № 3 (2). – С. 22–27.
22. Китаева, В. Е. Эффективность лечения пациентов с длительным течением медиальной височной эпилепсии / В. Е. Китаева, А. С. Котов // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2018. – № 10 (3). – С. 31–37. – DOI 10.17749/2077-8333.2018.10.3.031-037.
23. Ковалева, И. Ю. Побочные эффекты антиэпилептической терапии / И. Ю. Ковалева // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2017. – № 9 (1). – С. 51–61. – DOI 10.17749/2077-8333.2017.9.1.051-061.

24. Котов, А. С. Комплаентность у больных эпилепсией / А. С. Котов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – Т. 110, № 11. – С. 46–48.
25. Котов, А. С. Противозепилептические препараты и аггравация приступов / А. С. Котов // Неврология и психиатрия. – 2014. – С. 32–36.
26. Котов, А. С. Тревога и депрессия у пациентов с эпилепсией / А. С. Котов // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2014. – Т. 6, № 3. – С. 58.
27. Котов, А. С. Тревога у страдающих эпилепсией пациентов / А. С. Котов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 113, № 4-2. – С. 41–44.
28. Котов, А. С. Фокальные эпилепсии у взрослых: клиническая лекция / А. С. Котов // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2019. – № 4 (II). – С. 95–99.
29. Котов, А. С. Эпилепсия у женщин репродуктивного возраста / А. С. Котов // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2010. – Т. 4, № 3. – С. 10–13.
30. Котов, А. С. Инициальное повреждение и симптоматические фокальные эпилепсии / А. С. Котов, И. Г. Рудакова, С. В. Котов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009. – Т. 109, № 9. – С. 12–15.
31. Котов, А. С. Нетерминальная ремиссия у больных эпилепсией / А. С. Котов И. Г. Рудакова, С. В. Котов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2008. – Т. 108, № 11. – С. 16–20.
32. Котов, А. С. Факторы, снижающие общую оценку связанного со здоровьем качества жизни у больных эпилепсией / А. С. Котов И. Г. Рудакова, О. С. Морозова // Неврологический журнал. – 2011. – Т. 16, № 1. – С. 10–14.
33. Котов, А. С. Провокаторы приступов у взрослых больных с симптоматическими и криптогенными фокальными эпилепсиями / А. С. Котов, Н. В. Толстова // Клиническая неврология. – 2010. – № 1. – С. 17–21.
34. Котов, А. С. Эпилепсия и беременность. Клиническая лекция / А. С. Котов, К. В. Фирсов // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2019. – № 11 (I). – С. 25–30.
35. Котов, А. С. Лабораторные анализы у пациентов с эпилепсией. Клиническая лекция / А. С. Котов, К. В. Фирсов, В. М. Фролова // РМЖ. – 2019. – Т. 27, № 4. – С. 18–20.
36. Кочкина, А. А. Социальные аспекты больных с эпилепсией / А. А. Кочкина, Е. В. Малинина // Эпилептология в системе нейронаук. Сборник материалов конференции / редколлегия: Н. Г. Незнанов, В. А. Михайлов. – 2015. – С. 110–111.
37. Леоне, М. Эпилептические припадки и алкоголь / М. Леоне, А. Ивашилко // Неврология и нейрохирургия Восточная Европа. – 2012. – № 1. – С. 109–132.

38. Липатова, Л. В. Вопросы эффективности и безопасности при лечении эпилепсии у больных пожилого возраста / Л. В. Липатова // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2013. – № 5 (2). – С. 58–61.
39. Маджидова, Ё. Н. Эпилепсия у женщин в менопаузе / Ё. Н. Маджидова // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2013. – № 5 (4). – С. 16–18.
40. Маковецкий, М. Л. Форма эпилепсии, зависящая от половых стероидов / М. Л. Маковецкий // Клиническая патофизиология. – 2017. – Т. 23, № 2. – С. 89–90.
41. Марьенко, Л. Б. Терапевтический патоморфоз эпилепсии в свете результатов лечения препаратами разных поколений / Л. Б. Марьенко // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2014. – № 114 (4). – С. 18–22.
42. Мухин, К. Ю. Определение и классификация эпилепсии. Проект Классификации эпилептических приступов 2016 года / К. Ю. Мухин // Русский журнал детской неврологии. – 2017. – № 12 (1). – С. 8–20. – DOI 10.17650/2073-8803-2017-12-1-08-20.
43. Мухин, К. Ю. Безопасность и переносимость антиэпилептических препаратов у женщин с эпилепсией (обзор литературы, собственные данные) / К. Ю. Мухин, А. О. Пылаева, А. С. Петрухин // Русский журнал детской неврологии. – 2018. – Т. 13, № 4. – С. 7–22.
44. Новикова, Ю. Г. Психологические аспекты провокации и контроля пароксизмальных состояний при эпилепсии у взрослых / Ю. Г. Новикова // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2015. – № 7 (2). – С. 65–75.
45. Повереннова, И. Е. Фармакоэкономические аспекты противосудорожного лечения / И. Е. Повереннова, А. В. Якунина, В. А. Калинин [и др.] // Актуальные вопросы неврологии. Междисциплинарные взаимоотношения: Материалы научно-практической конференции – Тольятти, 2007. – С. 154–158.
46. Проваторова, М. А. Парадоксальные эффекты антиэпилептических препаратов при лечении различных форм эпилепсии: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11 / Проваторова Мария Алексеевна. – Москва, 2011.
47. Пылаева, О. А. Побочные эффекты антиэпилептической терапии / О. А. Пылаева, К. Ю. Мухин, А. С. Петрухин. – М.: Гранат, 2016. – 236 с.
48. Рудакова, И. Г. Рациональный подход к комбинированной терапии фокальной эпилепсии / И. Г. Рудакова // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2014. – Т. 6, № 4. – С. 62–66.
49. Рудакова, И. Г. Современная стратегия и тактика лечения эпилепсии у взрослых. Учебное пособие / И. Г. Рудакова – М., 2017. – 38 с.
50. Рудакова, И. Г. Стартовая терапия эпилепсии у взрослых. Стратегия и тактика / И. Г. Рудакова // РМЖ. – 2014. – Т. 22, № 16. – С. 1147–1150.

51. Рудакова, И. Г. Новые возможности монотерапии симптоматической и криптогенной парциальной эпилепсии / И. Г. Рудакова, Ю. А. Белова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 5-1. – С. 115–119.
52. Рудакова, И. Г. Фармакорезистентная эпилепсия поддается лечению / И. Г. Рудакова, Ю. А. Белова, А. С. Котов // Вестник эпилептологии. – 2013. – № 1. – С. 3–7.
53. Рудакова, И. Г. Применение дженериковых препаратов в лечении эпилепсии на примере топирамата / И. Г. Рудакова, А. С. Котов Ю. А. Белова // Журнал неврология и психиатрия. – 2011. – № 3. – С. 38–43.
54. Рудакова, И. Г. Леветирацетам (Кеппра) в лечении различных эпилептических синдромов у взрослых / И. Г. Рудакова, А. С. Котов, С. В. Котов, [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009. – Т. 109, № 10. – С. 25–29.
55. Сивакова, Н. А. Патоморфоз фокальной эпилепсии и его нейрофизиологические корреляты / Н. А. Сивакова, Е. А. Корсакова, Л. В. Липатова // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2018. – № 10 (1). – С. 6–13. – DOI 10.17749/2077-8333.2018.10.1.006-013.
56. Товаралиева, Г. Ф. Заболевание эпилепсией и подходы к ее лечению / Г. Ф. Товаралиева // Интеллектуальный потенциал XXI века. Материалы Международной (заочной) научно-практической конференции. Научное (непериодическое) электронное издание / под общ. ред. А. И. Вострецова. – 2016. – С. 175–182.
57. Шалькевич, Л. В. К вопросу о новых дефинициях эпилепсии / Л. В. Шалькевич, О. А. Львова // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – Т. 9, № 2. – С. 29–34.
58. Abdullahi, A. T. Neuronal network models of epileptogenesis / A. T. Abdullahi, L. H. Adamu // Neurosciences (Riyadh). – 2017 Apr. – N 22 (2). – P. 85–93. – DOI 10.17712/nsj.2017.2.20160455.
59. Abimbola, S. Early predictors of remission in newly diagnosed epilepsy: a systematic approach to reviewing prognostic factor studies / S. Abimbola, A. L. Martiniuk, M. L. Hackett [et al.] // Neurol Res. – 2014 Jan. – N 36 (1). – P. 1–12. – DOI 10.1179/1743132813Y.0000000257. – Epub 2013 Oct 23. – Review. – PMID: 24070226.
60. Abimbola, S. Early predictors of remission in newly diagnosed epilepsy: a systematic approach to reviewing prognostic factor studies / S. Abimbola, A. L. Martiniuk, M. L. Hackett [et al.] // Neurol Res. – 2014 Jan. – N 36 (1). – P. 1–12. – DOI 10.1179/1743132813Y.0000000257. – Epub 2013 Oct 23.
61. Agrawal, N. Depression correlates with quality of life in people with epilepsy independent of the measures used / N. Agrawal J. S. Bird, T. J. von Oertzen [et al.] // Epilepsy Behav. – 2016 Sep. – N 62. – P. 246–250. – DOI 10.1016/j.yebeh.2016.07.020. – Epub 2016 Aug 6. – PMID: 27505058.

62. Akamatsu, N. Epilepsy in the elderly / N. Akamatsu, A. Tanaka, M. Yamano, S. Tsuji // *Rinsho Shinkeigaku*. – 2014. – N 54 (12). – P. 1146–1147. – DOI 10.5692/clinicalneuro.54.1146. – Japanese. – PMID: 25672732.
63. Ali, A. Global Health: Epilepsy / A. Ali // *Semin. Neurol.* – 2018 Apr. – N 38(2). – P. 191–199. – DOI 10.1055/s-0038-1646947. – Epub 2018 May 23.
64. Ashmawi, A. The long-term prognosis of newly diagnosed epilepsy in Egypt: A retrospective cohort study from an epilepsy center in Greater Cairo / A. Ashmawi, H. Hosny, A. Abdelalim [et al.] // *Seizure*. – 2016 Oct. – N 41. – P. 86–95. – DOI 10.1016/j.seizure.2016.07.016. – Epub 2016 Aug 1.
65. Ashmawi, A. Sleep convulsive seizures predict lack of remission in genetic generalized epilepsies: A retrospective study from a single epilepsy center in Egypt / A. Ashmawi, H. Hosny, M. Gadallah, E. Beghi // *Acta Neurol. Scand.* – 2017 Nov. – N 136 (5). – P. 528–535. – DOI 10.1111/ane.12769. – Epub 2017 May 21.
66. Barker-Haliski, M. Glutamatergic Mechanisms Associated with Seizures and Epilepsy / M. Barker-Haliski, H. S. White // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* – 2015 Jun 22. – N 5 (8). – P. a022863. – DOI 10.1101/cshperspect.a022863.
67. Berg, A. T. The 2010 revised classification of seizures and epilepsy / A. T. Berg, J. J. Millichap // *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. – 2013 Jun. – N 19 (3 Epilepsy). – P. 571–597. – DOI 10.1212/01.CON.0000431377.44312.9e. – Review. – PMID: 23739099.
68. Bertrand, D. Functional Studies of Sodium Channels: From Target to Compound Identification / D. Bertrand, B. Biton, T. Licher [et al.] // *Curr. Protoc. Pharmacol.* – 2016 Dec 13. – N 75. – P. 9.21.1-9.21.35. – DOI 10.1002/cpph.14. – Review.
69. Bjørk, M. H. Depression and anxiety in women with epilepsy during pregnancy and after delivery: a prospective population-based cohort study on frequency, risk factors, medication, and prognosis / M. H. Bjørk, G. Veiby, S. C. Reiter [et al.] // *Epilepsia*. – 2015 Jan. – N 56 (1). – P. 28–39. – DOI 10.1111/epi.12884. – Epub 2014 Dec 19. – PMID: 25524160.
70. Blair, R. D. Temporal lobe epilepsy semiology / R. D. Blair // *Epilepsy Res Treat.* – 2012. – N 2012. – P. 751510. – DOI 10.1155/2012/751510. – Epub 2012 Mar 7. – PMID: 22957241.
71. Blond, B. N. Assessment of Treatment Side Effects and Quality of Life in People with Epilepsy / B. N. Blond, K. Detyniecki, L. J. Hirsch // *Neurol. Clin.* – 2016 May. – N 34 (2). – P. 395–410, viii. – DOI 10.1016/j.ncl.2015.11.002. – Epub 2016 Mar 5.
72. Blume, W. T. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology / W. T. Blume, H. O. Luders, E. Mizrahi [et al.] // *Epilepsia*. – 2001. – N 42. – P. 1212–1218.

73. Bonello, M. Infective Causes of Epilepsy / M. Bonello, B. D. Michael, T. Solomon // *Semin. Neurol.* – 2015 Jun. – N 35 (3). – P. 235–244. – DOI 10.1055/s-0035-1552619. – Epub 2015 Jun 10. – Review. – PMID: 26060903.

74. Bonini, F. Frontal lobe seizures: from clinical semiology to localization / F. Bonini, A. McGonigal, A. Trébuchon [et al.] // *Epilepsia.* – 2014 Feb. – N 55 (2). – P. 264–277. – DOI 10.1111/epi.12490. – Epub 2013 Dec 24. – PMID: 24372328.

75. Borthen, I. Obstetrical complications in women with epilepsy / I. Borthen // *Seizure.* – 2015 May. – N 28. – P. 32–34. – DOI 10.1016/j.seizure.2015.02.018. – Epub 2015 Feb 21. – Review. – PMID: 25843764.

76. Braun, K. P. Preventing cognitive impairment in children with epilepsy / K. P. Braun // *Curr. Opin. Neurol.* – 2017. – N 30 (2). – P. 140–147. – DOI 10.1097/WCO.0000000000000424.

77. Brodie, M. J. Pharmacological Treatment of Drug-Resistant Epilepsy in Adults: a Practical Guide / M. J. Brodie // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* – 2016 Sep. – N 16 (9). – P. 82. – DOI 10.1007/s11910-016-0678-x.

78. Brodtkorb, E. Treatment non-adherence in pseudo-refractory epilepsy / E. Brodtkorb, C. Samsonsen, J. K. Sund [et al.] // *Epilepsy Res.* – 2016 May. – N 122. – P. 1–6. – DOI 10.1016/j.eplepsyres.2016.02.001. – Epub 2016 Feb 3. – Review. – PMID: 26897547.

79. Bruun, E. Choice of the first anti-epileptic drug in elderly patients with newly diagnosed epilepsy: A Finnish retrospective study / E. Bruun, L. J. Virta, R. Kälviäinen, T. Keränen // *Seizure.* – 2015 Sep. – N 31. – P. 27–32. – DOI 10.1016/j.seizure.2015.06.016. – Epub 2015 Jul 4. – PMID: 26362374.

80. Burman, J. Epilepsy in multiple sclerosis: A nationwide population-based register study / J. Burman, J. Zelano // *Neurology.* – 2017 Dec 12. – N 89 (24). – P. 2462–2468. – DOI 10.1212/WNL.0000000000004740. – Epub 2017 Nov 8. – PMID: 29117950.

81. Coebergh, J. Accurate diagnosis and long term management is problem in epilepsy, not cost of drugs / J. Coebergh // *BMJ.* – 2013 Jun 18. – N 346. – P. f3920. – DOI 10.1136/bmj.f3920. – No abstract available. – PMID: 23778279.

82. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes // *Epilepsia.* – 1989. – N 30. – P. 389–399.

83. Contin, M. Levetiracetam clinical pharmacokinetics in elderly and very elderly patients with epilepsy / M. Contin, S. Mohamed, F. Albani [et al.] // *Epilepsy Res.* 2012 Feb. – N 98 (2-3). – P. 130–4. – DOI 10.1016/j.eplepsyres.2011.08.020. – Epub 2011 Sep 25. – Erratum in: *Epilepsy Res.* – 2012 Sep. – N 101 (3). – P. 295. – PMID: 21944894.

84. De Barros, A. C. S. Gender differences in prevalence of psychiatric disorders, levels of alexithymia, and coping strategies in patients with refractory mesial temporal epilepsy and comorbid psychogenic nonepileptic seizures / A. C. S. De Barros, A. E. R. Furlan, L. H. N. Marques, G. M. de Araújo Filho // *Epilepsy Behav.* – 2018 May. – N 82. – P. 1–5. – DOI 10.1016/j.yebeh.2018.02.026. – Epub 2018 Mar 22.
85. Deresse, B. General public knowledge, attitudes, and practices towards persons with epilepsy in South Ethiopia: A comparative community-based cross-sectional study / B. Deresse, D. Shaweno // *Epilepsy Behav.* – 2016 May. – N 58. – P. 106–110. – DOI 10.1016/j.yebeh.2016.02.037. – Epub 2016 Apr 9. – PMID: 27070859.
86. Dulac, O. Status epilepticus / O. Dulac, T. Takahashi // *Handb. Clin Neurol.* – 2013. – N 111. – P. 681–689. – DOI 10.1016/B978-0-444-52891-9.00070-1. – Review. – PMID: 23622215.
87. Duncan, J. S. Brain imaging in epilepsy / J. S. Duncan // *Pract. Neurol.* – 2019 Oct. – N 19 (5). – P. 438–443. – DOI 10.1136/practneurol-2018-002180. – Epub 2019 Aug 16.
88. Dussault, P. M. Epilepsy and osteoporosis risk / P. M. Dussault, A. A. Lazzari // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* – 2017 Dec. – N 24 (6). – P. 395–401. – DOI 10.1097/MED.0000000000000366. – PMID: 28857845.
89. Eadie, M. J. Treating epilepsy in pregnant women / M. J. Eadie // *Expert Opin Pharmacother.* – 2014 Apr. – N 15(6). – P. 841–850. – DOI 10.1517/14656566.2014.896902. – Epub 2014 Mar 10. – Review. – PMID: 24611535.
90. Elger, C. E. Diagnosing and treating depression in epilepsy / C. E. Elger, S. A. Johnston, C. Hoppe // *Seizure.* – 2017 Jan. – N 44. – P. 184–193. – DOI 10.1016/j.seizure.2016.10.018. – Epub 2016 Oct 31. – Review. – PMID: 2783639.
91. Engel, J. Jr. What can we do for people with drug-resistant epilepsy? The 2016 Wartenberg Lecture / J. Engel Jr. // *Neurology.* – 2016 Dec 6. – N 87 (23). – P. 2483–2489. – PMID: 27920283.
92. Ettinger, A. B. The relationship of depression to antiepileptic drug adherence and quality of life in epilepsy / A. B. Ettinger, M. B. Good, R. Manjunath. [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2014 Jul. – N 6. – P. 138–143. – DOI 10.1016/j.yebeh.2014.05.011. – Epub 2014 Jun 11. – PMID: 24926942.
93. Fisher, R. S. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types / R. S. Fisher, J. H. Cross, C. D'Souza [et al.] // *Epilepsia.* – 2017. – DOI 10.1111/epi.13671.
94. Fisher, R. S. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology / R. S. Fisher, J. H. Cross, J. A. French [et al.] // *Epilepsia.* – 2017. – DOI 10.1111/epi.13670.
95. Fisher, R. S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy / R. S. Fisher, C. Acevedo, A. Arzimanoglou [et al.] // *Epilepsia.* – 2014. – N 55 (4). – P. 475–482. – PMID: 15816939 DOI 10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x.

96. Foran, A. Specificity of psychopathology in temporal lobe epilepsy / A. Foran, S. Bowden, F. Bardenhagen [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2013 Apr. – N 27(1). – P. 193–199. – DOI 10.1016/j.yebeh.2012.12.026. – Epub 2013 Mar 1. – PMID: 23454915.

97. Garcia, M. E. Prevalence of depressive symptoms and their impact on quality of life in patients with drug-resistant focal epilepsy (IMDYVA study) / M. E. Garcia, I. Garcia-Morales, A. Gil-Nagel // *Epilepsy Res.* – 2015 Feb. – N 110. – P. 157–165. – DOI 10.1016/j. – PMID: 2561646.

98. Gaus, V. Gender differences in depression, but not in anxiety in people with epilepsy / V. Gaus, H. Kiep, M. Holtkamp [et al.] // *Seizure.* – 2015 Nov. – N 32. – P. 37–42. – DOI 10.1016/j.seizure.2015.07.012. – Epub 2015 Jul 29. – PMID: 26552559.

99. Gaus, V. Gender differences in depression, but not in anxiety in people with epilepsy / V. Gaus, H. Kiep, M. Holtkamp [et al.] // *Seizure.* – 2015 Nov. – N 32. – P. 37–42. – DOI 10.1016/j.seizure.2015.07.012. – Epub 2015 Jul 29.

100. Gélisse, P. Can emotional stress trigger the onset of epilepsy? / P. Gélisse, P. Genton, P. Coubes [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2015 Jul. – N 48. – P. 15–20. – DOI 10.1016/j.yebeh.2015.05.010. – Epub 2015 May 28. – PMID: 26037844.

101. Gerard, E. E. Managing Epilepsy in Women / E. E. Gerard, K. J. Meador // *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. – 2016 Feb. – N 22 (1 Epilepsy). – P. 204–226. – DOI 10.1212/CON.0000000000000270. – Review. – PMID: 26844738.

102. Ghosh, S. New-onset epilepsy in the elderly: challenges for the internist / S. Ghosh, L. E. Jehi // *Cleve Clin. J. Med.* – 2014 Aug. – N 81 (8). – P. 490–498. – DOI 10.3949/ccjm.81a.13148. – Review. – PMID: 25085987.

103. Gibson, L. M. Late-onset epilepsy and occult cerebrovascular disease / L. M. Gibson, M. F. Hanby S. M. Al-Bachari [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2014 Apr. – N 34 (4). – P. 564–570. – DOI 10.1038/jcbfm.2014.25. – Epub 2014 Feb 12. – Review. – PMID: 24517978.

104. Giovagnoli, A. R. Self-rated and assessed cognitive functions in epilepsy: impact on quality of life / A. R. Giovagnoli, A. Parente, A. Tarallo [et al.] // *Epilepsy Res.* – 2014 Oct. – N 108 (8). – P. 1461–1468. – DOI 10.1016/j.epilepsyres.2014.06.002. – Epub 2014 Jul 6. – PMID: 25060995.

105. Grant, A. C. Factors affecting quality of life in epilepsy in a multi-ethnic urban population / A. C. Grant, N. Prus, L. Nakhutina // *Epilepsy Behav.* – 2013 May. – N 27 (2). – P. 283–285. – DOI 10.1016/j.yebeh.2013.01.031. – Epub 2013 Mar 17. – PMID: 23507303.

106. Gyimesi, C. Antiepileptic drugs in treatment of epilepsy and follow up of their efficacy / C. Gyimesi, B. Bóné, M. Tóth [et al.] // *Ideggyogy Sz.* – 2013 Mar 30. – N 66 (3-4). – P. 76–88. – Review. – Hungarian. PMID: 23750423.

107. Bjørk, M. H. Depression and anxiety during pregnancy and the postpartum period in women with epilepsy: A review of frequency, risks and recommendations for treatment / M. H. Bjørk, G.

Veiby, B. A., Engelsen, N. E. Gilhus // *Seizure*. – 2015 May. – N 28. – P. 39–45. – DOI 10.1016/j.seizure.2015.02.016. – Epub 2015 Feb 21. – Review. – PMID: 25777784).

108. Hamed, S. A. The effect of epilepsy and antiepileptic drugs on sexual, reproductive and gonadal health of adults with epilepsy / S. A. Hamed // *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* – 2016 Jun. – N 9 (6). – P. 807–819. – DOI 10.1586/17512433.2016.1160777. – Epub 2016 Mar 21. – Review. – PMID: 26934627.

109. Hao, N. Breastfeeding initiation, duration and exclusivity in mothers with epilepsy from South West China / N. Hao, H. Jiang, M. Wu [et al.] // *Epilepsy Res.* – 2017 Sep. – N 135. – P. 168–175. – DOI 10.1016/j.epilepsyres.2017.06.015. – Epub 2017 Jun 30. – PMID: 28709079.

110. Harden, C. L. Neuroendocrine considerations in the treatment of men and women with epilepsy / C. L. Harden, P. B. Pennell // *Lancet Neurol.* – 2013 Jan. – N 12 (1). – P. 72–83. – DOI 10.1016/S1474-4422(12)70239-9. – Review. – PMID: 23237902.

111. Hauser, W. A. Alcohol, seizures, and epilepsy / W. A. Hauser, S. K. C. Ng, J. C Brust. // *Epilepsia*. – 1988. – N 29 (suppl. 2). – P. S66–S78.

112. Haut, S. R. Seizure clusters: characteristics and treatment / S. R. Haut // *Curr. Opin. Neurol.* – 2015 Apr. – N 28 (2). – P. 143–150. – DOI 10.1097/WCO.0000000000000177. – Review. – PMID: 25695133.

113. He, S. Pregnancy outcome in women with epilepsy in Western China: A prospective hospital based study / S. He, H. Zhu, X. L. Qiu [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2017 Sep. – N 74. – P. 10–14. – DOI 10.1016/j.yebeh.2017.05.034. – Epub 2017 Jun 27. – PMID: 28666184.

114. Hernández-Díaz, S. Fetal growth and premature delivery in pregnant women on antiepileptic drugs. North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry / S. Hernández-Díaz, T. F. McElrath, P. B. Pennell [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2017 Sep. – N 82 (3). – P. 457–465. – DOI 10.1002/ana.25031. – PMID: 28856694.

115. Huang, C. Clinical features and prognosis of epilepsy in the elderly in western China / C. Huang, L. Feng, Y. H. Li [et al.] // *Seizure*. – 2016 May. – N 38. – P. 26–31. – DOI 10.1016/j.seizure.2016.03.011. – Epub 2016 Apr 7. – PMID: 27085914.

116. Huang, H. Recent Advances in Epilepsy Management / H. Huang, H. Zhou, N. Wang // *Cell Biochem Biophys.* – 2015 Sep. – N 73 (1). – P. 7–10. – DOI 10.1007/s12013-015-0603-y. – Review. – PMID: 25701951.

117. Ito, G. Efficacy of a third or later antiepileptic drug regimen according to epilepsy syndrome among adult patients / G. Ito, A. Okumura, K. Kanemoto // *Epilepsy Res.* – 2017 Oct. – N 136. – P. 103–108. – DOI 10.1016/j.epilepsyres.2017.07.018. – Epub 2017 Aug 3. – PMID: 28822307.

118. Janz, P. Position- and Time-Dependent Arc Expression Links Neuronal Activity to Synaptic Plasticity During Epileptogenesis / P. Janz, P. Hauser, K. Heining [et al.] // *Front Cell Neurosci.* – 2018 Aug 14. – N 12. – P. 244. – DOI 10.3389/fncel.2018.00244.
119. Kane, N. Hyperventilation during electroencephalography: safety and efficacy / N. Kane, L. Grocott, R. Kandler [et al.] // *Seizure.* – 2014 Feb. – N 23 (2). – P. 129–134. – DOI 10.1016/j.seizure.2013.10.010. – Epub 2013 Nov 1. – PMID: 24252807.
120. Kenyon, K. Carbamazepine treatment of generalized tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy / K. Kenyon, S. Mintzer, M. Nei // *Seizure.* – 2014 Mar. – N 23(3). – P. 234–236. – DOI 10.1016/j.seizure.2013.11.016. – Epub 2013 Dec 3. – PMID: 24370318.
121. Khishfe, B. F. Catamenial Epilepsy: The Menstrual Cycle as a Clue to Predict Future Refractory Seizures / B. F. Khishfe // *J. Emerg. Med.* – 2017 Feb. – N 52 (2). – P. 235–237. – DOI 10.1016/j.jemermed.2016.07.110. – Epub 2016 Sep 27. – PMID: 27687170.
122. Koizumi, S. Epileptogenesis mediated by glial cells / S. Koizumi, F. Sano // *Nihon Yakurigaku Zasshi.* – 2018. – N 152 (6). – P. 268–274. – DOI 10.1254/fpj.152.268/.
123. Kotov, A. S. Epilepsy in elderly / A. S. Kotov, I. G. Rudakova // *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S. S. Korsakova.* – 2011. – N 111 (7). – P. 4–7. – Russian. – PMID: 21947064.
124. Kuan, Y. C. Abdominal auras in patients with mesial temporal sclerosis / Y. C. Kuan, Y. H. Shih, C. Chen [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2012 Nov. – N 25 (3). – P. 386–390. – DOI 10.1016/j.yebeh.2012.07.034. – Epub 2012 Oct 24. – PMID: 23103315.
125. Lambert, M. V. Depression in Epilepsy: Etiology, Phenomenology and Treatment / M. V. Lambert, M. M. Robertson // *Epilepsia.* – 1999. – Vol. 40, suppl. 10. – P. S21–47.
126. Leung, T. The prognosis of acute symptomatic seizures after ischaemic stroke / T. Leung, H. Leung, Y. O. Soo [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry.* – 2017 Jan. – N 88 (1). – P. 86–94. – DOI 10.1136/jnnp-2015-311849. – Epub 2016 Jan 27. – PMID: 26818728.
127. Loiselle, K. Behavioral predictors of medication adherence trajectories among youth with newly diagnosed epilepsy / K. Loiselle, J. R. Rausch, A. C. Modi // *Epilepsy Behav.* – 2015 Sep. – N 50. – P. 103–107. – DOI 10.1016/j.yebeh.2015.06.040. – Epub 2015 Jul 25. – PMID: 26209946.
128. López González, F. J. Drug-resistant epilepsy: definition and treatment alternatives / F. J. López González, X. Rodríguez Osorio, A. Gil-Nagel Rein [et al.] // *Neurologia.* – 2015 Sep. – N 30 (7). – P. 439–446. – DOI 10.1016/j.nrl.2014.04.012. – Epub 2014 Jun 26. – English, Spanish. – PMID: 24975343.
129. Lucke-Wold, B. P. Traumatic brain injury and epilepsy: Underlying mechanisms leading to seizure / B. P. Lucke-Wold, L. Nguyen, R. C. Turner [et al.] // *Seizure.* – 2015 Dec. – N 33. – P. 13–23. – DOI 10.1016/j.seizure.2015.10.002. – Epub 2015 Oct 29. – Review. – PMID: 26519659.

130. Macêdo, P. J. O. M. Insomnia in people with epilepsy: A review of insomnia prevalence, risk factors and associations with epilepsy-related factors / P. J. O. M. Macêdo, P. S. Oliveira, N. Foldvary-Schaefer, M. D. M. Gomes // *Epilepsy Res.* – 2017 Sep. – N 135. – P. 158–167. – DOI 10.1016/j.epilepsyres.2017.05.014. – Epub 2017 Jun 3. Review. – PMID: 28709078.

131. Malek, N. A review of medication adherence in people with epilepsy / N. Malek, C. A. Heath, J. Greene // *Acta Neurol. Scand.* – 2017 May. – N 135(5). – P. 507–515. – DOI 10.1111/ane.12703. Epub 2016 Oct 26. – Review. PMID: 27781263.

132. Medel-Matus, J. S. Regulation of kindling epileptogenesis by hippocampal Toll-like receptors 2 / J. S. Medel-Matus, A. Reynolds, D. Shin [et al.] // *Epilepsia.* – 2017 Jun 20. – DOI 10.1111/epi.13826.

133. Miller, L. A. Cognitive impairment in older adults with epilepsy: Characterization and risk factor analysis / L. A. Miller, R. Galioto, G. Tremont [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2016 Mar. – N 56. – P. 113–117. – DOI 10.1016/j.yebeh.2016.01.011. – Epub 2016 Feb 7.

134. Miller, W. R. Older adults and new-onset epilepsy: experiences with diagnosis / W. R. Miller, J. M. Buelow, T. Bakas // *J. Neurosci. Nurs.* – 2014 Feb. – N 46 (1). – P. 2–10. – DOI 10.1097/JNN.0000000000000032. – PMID: 24399162.

135. Motika, P. V. Treatment of Epilepsy in the Elderly / P. V. Motika, D. C. Spencer // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* – 2016 Nov. – N 16 (11). – P. 96. – DOI 10.1007/s11910-016-0696-8. – Review. – PMID: 27628963.

136. Moura, L. M. Quality care in epilepsy: Women's counseling and its association with folic acid prescription or recommendation / L. M Moura, D. Y. Mendez, J. De Jesus [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2015 Mar. – N 44. – P. 151–154. – DOI 10.1016/j.yebeh.2014.12.039. – Epub 2015 Feb 20. – PMID: 25705826).

137. Mukhin, K. Yu. Cognitive epileptiform disintegration: definition, diagnosis, treatment / K. Yu. Mukhin // *Russian Journal of Child Neurology.* – 2012. – N 7 (1). – P. 3–20.

138. Munger Clary, H. M. Anxiety and epilepsy: what neurologists and epileptologists should know / H. M. Munger Clary // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* – 2014 May. – N 14 (5). – P. 445. – DOI 10.1007/s11910-014-0445-9. – Review. – PMID: 24652453.

139. Nair, D. R. Management of Drug-Resistant Epilepsy / D. R. Nair // *Continuum (Minneapolis, Minn.).* – 2016 Feb. – N 22 (1 Epilepsy). – P. 157–172. – DOI 10.1212/CON.0000000000000297. – Review. – PMID: 26844735.

140. Nakken, K. O. Epilepsy in the elderly / K. O. Nakken, E. Sætre, R Markhus, M. I Lossius // *Tidsskr Nor Laegeforen.* – 2013 Mar 5. – N 133 (5). – P. 528–531. – DOI 10.4045/tidsskr.12.0781. – Review. – Norwegian. – PMID: 23463065.

141. Paschal, A. M. Factors associated with medication adherence in patients with epilepsy and recommendations for improvement / A. M. Paschal, S. E. Rush, T. Sadler // *Epilepsy Behav.* – 2014 Feb. – N 31. – P. 346–350. – DOI 10.1016/j.yebeh.2013.10.002. – PMID: 24257314.

142. Pembroke, S. Becoming comfortable with "my" epilepsy: Strategies that patients use in the journey from diagnosis to acceptance and disclosure / S. Pembroke, A. Higgins, N. Pender, N. Elliott // *Epilepsy Behav.* – 2017 May. – N 70 (Pt A). – P. 217–223. – DOI 10.1016/j.yebeh.2017.02.001. – Epub 2017 Apr 20.

143. Peng, W. F. Clinical risk factors for depressive symptoms in patients with epilepsy / W. F. Peng, J. Ding, X. Li [et al.] // *Acta Neurol Scand.* – 2014 May. – N 129 (5). – P. 343–349. – DOI 10.1111/ane.12191. – Epub 2013 Dec 21. – PMID: 24359278.

144. Perucca, E. Gender issues in antiepileptic drug treatment / E. Perucca, D. Battino, T. Tomson // *Neurobiol Dis.* – 2014 Dec. – N 72 Pt B. – P. 217–223. – DOI 10.1016/j.nbd.2014.05.011. – Epub 2014 May 20. – Review. – PMID: 24851799.

145. Perven, G. Epileptic auras: phenomenology and neurophysiology / G. Perven, N. K. So // *Epileptic Disord.* – 2015 Dec. – N 17 (4). – P. 349–362. – DOI 10.1684/epd.2015.0786. – Review. – PMID: 26643374.

146. Peter, C. Modes of onset of epilepsy and differential diagnosis / C. Peter, C. Camfield // *Handb Clin Neurol.* 2013. – N 111. – P. 447–453. – DOI 10.1016/B978-0-444-52891-9.00048-8. – Review. – PMID: 23622193.

147. Peter, C. Modes of onset of epilepsy and differential diagnosis / C. Peter, C. Camfield // *Handb Clin Neurol.* 2013. – N 111. – P. 447–453. – DOI 10.1016/B978-0-444-52891-9.00048-8.

148. Peters, C. H. Introduction to sodium channels / C. H. Peters, P. C. Ruben // *Handb. Exp. Pharmacol.* – 2014. – N 221. – P. 1–6. – DOI 10.1007/978-3-642-41588-3_1. – Review.

149. Petty, S. J. The antiepileptic medications carbamazepine and phenytoin inhibit native sodium currents in murine osteoblasts / S. J. Petty, C.J. Milligan, M. Todaro [et al.] // *Epilepsia.* – 2016 Sep. – N 57 (9). – P. 1398–1405. – DOI 10.1111/epi.13474.

150. Petty, S. J. Osteoporosis Associated with Epilepsy and the Use of Anti-Epileptics-a Review / S. J. Petty, H. Wilding, J. D. Wark // *Curr. Osteoporos Rep.* – 2016 Apr. – N 14 (2). – P. 54–65. – DOI 10.1007/s11914-016-0302-7. – Review. – PMID: 26879819.

151. Pham, T. The prevalence of anxiety and associated factors in persons with epilepsy / T. Pham, K. M. Sauro, S. B. Patten [et al.] // *Epilepsia.* – 2017 Aug. – N 58 (8). – P. e107–e110. – DOI 10.1111/epi.13817. – Epub 2017 Jun 9. – PMID: 28597927.

152. Pickrell, W. O. Treatment of resistant epilepsy / W. O. Pickrell, P. E. Smith // *Clin. Med. (Lond).* – 2014 Dec. – N 14, suppl. 6. – P. s1–6. – DOI 10.7861/clinmedicine.14-6-s1. – PMID: 2546891.

153. Rayner, G. Mechanisms of memory impairment in epilepsy depend on age at disease onset / G. Rayner, G. D. Jackson, S. J. Wilson // *Neurology*. – 2016 Oct 18. – N 87 (16). – P. 1642–1649. – Epub 2016 Sep 16. – PMID: 27638925.

154. Reddy, D. S. Neuroendocrine aspects of catamenial epilepsy / D. S. Reddy // *Horm. Behav.* – 2013 Feb. – N 63 (2). – P. 254–266. – DOI 10.1016/j.yhbeh.2012.04.016. – Epub 2012 May 2. – Review. – PMID: 22579656).

155. Rémi, J. Differential diagnosis of epileptic seizures / J. Rémi, S. Noachtar // *Nervenarzt*. – 2012 Feb. – N 83 (2). – P. 162–166. – DOI 10.1007/s00115-011-3427-z.

156. Renzel, R. EEG after sleep deprivation is a sensitive tool in the first diagnosis of idiopathic generalized but not focal epilepsy / R. Renzel, C. R. Baumann, R. Poryazova // *Clin. Neurophysiol.* – 2016 Jan. – N 127 (1). – P. 209–213. – DOI 10.1016/j.clinph.2015.06.012. – Epub 2015 Jun 18. – PMID: 26118491.

157. Ristić, A. J. Differential diagnosis of a paroxysmal neurological event: Do neurologists know how to clinically recognize it? / A. J. Ristić, K. Mijović, Z. Bukumirić [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2017 Feb. – N 67. – P. 77–83. – DOI 10.1016/j.yebeh.2016.12.022. – Epub 2017 Jan 14. – PMID: 28092837.

158. Scheffer, I. E. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology / I. E. Scheffer, S. Berkovic, G. Capovilla [et al.] // *Epilepsia*. – 2017. – DOI 10.1111/epi.137091-3.

159. Shao, L. R. Pediatric Epilepsy Mechanisms: Expanding the Paradigm of Excitation/Inhibition Imbalance / L. R. Shao, C. W. Habela, C. E. Stafstrom // *Children (Basel)*. – 2019 Feb 5. – N 6 (2). – pii: E23. – DOI 10.3390/children6020023.

160. Sillanpää, M. Remission in epilepsy: How long is enough? / M. Sillanpää, D. Schmidt, M. M. Saarinen, S. Shinnar // *Epilepsia*. – 2017 May. – N 58 (5). – P. 901–906. – DOI 10.1111/epi.13732.

161. Singh, T. D. Postencephalitic epilepsy: clinical characteristics and predictors / T. D. Singh, J. E. Fugate, S. E. Hocker, A. A. Rabinstein // *Epilepsia*. – 2015 Jan. – N 56 (1). – P. 133–138. – DOI 10.1111/epi.12879. – Epub 2014 Dec 19. – PMID: 25523929.

162. Sivaraaman, K. Hormonal consequences of epilepsy and its treatment in men / K. Sivaraaman, S. Mintzer // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* – 2011 Jun. – N 18 (3). – P. 204–209. – DOI 10.1097/MED.0b013e328345e533. – Review. – PMID: 21478749.

163. Smithson, W. H. Adherence to medicines and self-management of epilepsy: a community-based study / W. H. Smithson, D. Hukins, J. M. Buelow [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2013 Jan. – N 26 (1). – P. 109–113. – DOI 10.1016/j.yebeh.2012.10.021. – Epub 2012 Dec 14. – PMID: 23246201.

164. Sørensen, A. T. Novel approaches to epilepsy treatment / A. T. Sørensen, M. Kokaia // *Epilepsia*. – 2013 Jan. – N 54 (1). – P. 1–10. – DOI 10.1111/epi.12000. – Epub 2012 Oct 25. – Review. – PMID: 23106744.

165. Sporis, D. Predictive factors for early identification of pharmacoresistant epilepsy / D. Sporis, S. Basić, I. Susak [et al.] // *Acta Clin. Croat.* – 2013 Mar. – N 52 (1). – P. 11–15. – PMID: 23837267.

166. Strozzi, I. Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission / I. Strozzi, S. J. Nolan, M. R. Sperling [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2015 Feb 11. – N (2). – P. CD001902.

167. Sveinsson, O. Epilepsy and menopause: potential implications for pharmacotherapy / O. Sveinsson, T. Tomson // *Drugs Aging*. – 2014 Sep. – N 31 (9). – P. 671–675. – DOI 10.1007/s40266-014-0201-5. – Review. – PMID: 25079452.

168. Tang, X. Risk factors for seizure reoccurrence after withdrawal from antiepileptic drugs in individuals who have been seizure-free for over 2 years / X. Tang, P. Yu, D. Ding [et al.] // *PLoS One*. – 2017 Aug 1. – N 12 (8). – P. e0181710. – DOI 10.1371/journal.pone.0181710. – eCollection 2017. – PMID: 28763466.

169. Tassinari, C. A. Tonic status epilepticus precipitated by intravenous benzodiazepine in five patients with Lennox-Gastaut syndrome / C. A. Tassinari, C. Dravet, J. Roger [et al.] // *Epilepsia*. – 1972. – N 13. – P. 421–435.

170. Tatum, W. O. 4th. Mesial temporal lobe epilepsy / W. O. Tatum // *J. Clin. Neurophysiol.* – 2012 Oct. – N 29 (5). – P. 356–365. – DOI 10.1097/WNP.0b013e31826b3ab7. – Review. – PMID: 23027091.

171. Thijs, R. D. Epilepsy in adults / R. D. Thijs, R. Surges, T. J. O'Brien, J. W. Sander // *Lancet*. – 2019 Feb 16. – N 393 (10172). – P. 689–701. – DOI 10.1016/S0140-6736(18)32596-0. – Epub 2019 Jan 24.

172. Thomas, R. H. The importance of the experiences of initial diagnosis and treatment failure when switching antiepileptic drugs / R. H. Thomas, J. M. Mullins, C. L. Hammond [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2013 Dec. – N 29 (3). – P. 492–496. – DOI 10.1016/j.yebeh.2013.08.025. – Epub 2013 Oct 2. – PMID: 24094841.

173. Tilz, C. Epilepsy in the elderly. Special clinical features and treatment strategies / C. Tilz // *Internist (Berl)*. – 2014 Jul. – N 55 (7). – P. 782–788. – DOI 10.1007/s00108-014-3467-0. – Review. – German. – PMID: 24969607.

174. Ueda, K. Sibling response to initial antiepileptic medication predicts treatment success / K. Ueda, F. Serajee, J. Rajlich [et al.] // *Epilepsy Res.* – 2017 Oct. – N 136. – P. 84–87. – DOI 10.1016/j.epilepsyres.2017.07.019. – Epub 2017 Aug 1. – PMID: 28800427.

175. Vajda, F. J. E. Predicting epileptic seizure control during pregnancy / F. J. E. Vajda, T. J. O'Brien, J. E. Graham [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2017 Nov 24. – N 78. – P. 91–95. – DOI 10.1016/j.yebeh.2017.10.017. – PMID: 29179105.

176. Vélez-Ruiz, N. J. Issues for Women with Epilepsy / N. J. Vélez-Ruiz, P. B. Pennell // *Neurol. Clin.* – 2016 May. – N 34 (2). – P. 411–425, ix. – DOI 10.1016/j.ncl.2015.11.009. – Epub 2016 Mar 2. – Review. – PMID: 27086987.

177. Vicentic, S. Analysis of quality of life and anxiety in patients with different forms of epilepsy / S. Vicentic, M. Nenadovic, N. Nenadovic, P. Simonovic // *Isr. J. Psychiatry Relat. Sci.* – 2013. – N 50 (1). – P. 55–60. – PMID: 24029112.

178. Vignoli, A. Hot water epilepsy: a video case of European boy with positive family history and subsequent non-reflex epilepsy / A. Vignoli, M. N. Savini F., La Briola [et al.] // *Epileptic Disord.* – 2014 Mar. – N 16 (1). – P. 96–100. – DOI 10.1684/epd.2014.0640. – PMID: 24691301.

179. Von Bernhardt, R. Glial Cells and Integrity of the Nervous System / R. Von Bernhardt, J. Eugén-von Bernhardt, B. Flores., J. Eugén León // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2016. – N 949. – P. 1–24.

180. Wang, X. Cognitive Impairment and Personality Traits in Epilepsy: Characterization and Risk Factor Analysis / X. Wang, Y. Lv, W. Zhang, H. Meng // *J. Nerv. Ment. Dis.* – 2018 Oct. – N 206 (10). – P. 794–799. – DOI 10.1097/NMD.0000000000000880.

181. Weckesser, A. Women living with epilepsy, experiences of pregnancy and reproductive health: a review of the literature / A. Weckesser, E. Denny // *Seizure.* – 2013 Mar. – N 22 (2). – P. 91–98. – DOI 10.1016/j.seizure.2012.11.001. – Epub 2012 Nov 24. – Review. – PMID: 23182977.

182. Wijnen, B. F. M. A systematic review of economic evaluations of treatments for patients with epilepsy / B. F. M. Wijnen, G. A. P. G. van Mastrigt, S. M. A. A. Evers [et al.] // *Epilepsia.* – 2017 May. – N 58 (5). – P. 706–726. – DOI 10.1111/epi.13655. – Epub 2017 Jan 18. – Review. PMID: 28098939.

183. Wise, J. Women still not being told about pregnancy risks of valproate / J. Wise // *BMJ.* – 2017 Sep 22. – N 358. – P. j4426. – DOI 10.1136/bmj.j4426. – No abstract available. – PMID: 28939551.

184. Witt, J. A. Cognitive-behavioral screening in elderly patients with new-onset epilepsy before treatment / J. A. Witt, K. J. Werhahn, G. Krämer [et al.] // *Acta Neurol Scand.* – 2014 Sep. – N 130(3). – P. 172–177. – DOI 10.1111/ane.12260. – Epub 2014 May 3. – PMID: 24796793.

185. Wolf, P. Remission of epilepsy as a function of time / P. Wolf // *Epilepsy Behav.* – 2016 Aug. – N 61. – P. 46–50. – DOI 10.1016/j.yebeh.2016.04.043. – Epub 2016 Jun 11. – PMID: 27300148.

186. Yazici, E. Temperament and character traits in patients with epilepsy: epileptic personality / E. Yazici, A. B. Yazici, N. Aydin [et al.] // *J. Nerv. Ment. Dis.* – 2013 May. – N 201 (5). – P. 365–370. – DOI 10.1097/NMD.0b013e31828e0e3d.

187. Ye, H. Inhibitory or excitatory? Optogenetic interrogation of the functional roles of GABAergic interneurons in epileptogenesis / H. Ye, S. Kaszuba // *J. Biomed. Sci.* – 2017 Dec 5. – N 24 (1). – P. 93. – DOI 10.1186/s12929-017-0399-8.

188. Zaccara, G. Clinical features, pathogenesis and management of drug-induced seizures / G. Zaccara, G. C. Muscas, A. Messori // *Drug Saf.* – 1990. – N 5. – P. 109–151.

189. Zuberi, S. M. A new classification is born / S. M. Zuberi, E. Perucca // *Epilepsia.* – 2017. – DOI 10.1111/epi.13694.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А
Сбор данных о течении заболевания

ДАТА ИССЛЕДОВАНИЯ	
Ф. И. О.	
Адрес	
Телефон	
Дата рождения:	
Возраст (лет):	
Пол: 1 – мужской, 2 – женский	
Масса тела (кг):	
Рост (см):	
Образование: 1 – высшее (или студент вуза), 2 – среднее специальное, 3 – среднее, 4 – домашнее образование, 5 – без образования	
Семейное положение: 1 – состоит в браке, 2 – не состоит в браке	
Дети: 1 – нет, 2 – да	
Количество детей:	
Трудоустройство/учеба (на момент осмотра): 1 – нет, 2 – да	
Форма эпилепсии: 1 – ФЭНЭ, 2 – ФСЭ	
Форма эпилепсии по локализации очага: 1 – височная, 2 – лобная, 3 – затылочная, 4 – теменная, 5 – не определена	
Возраст дебюта эпилепсии (лет):	
Возраст установления диагноза (лет):	
Время от дебюта эпилепсии до постановки диагноза (мес.):	
Поздняя диагностика: 1 – нет, 2 – да	
Причина поздней диагностики: 1 – пациент не обращался (редкие/средней частоты приступы), 2 – пациент не обращался («легкие» приступы, отсутствие в дебюте БТКП с ФД), 3 – пациент не обращался (редкие/средней частоты и «легкие» приступы отсутствие в дебюте БТКП с ФД), 4 – пациент не обращался (приступы ночные), 5 – пациент не обращался несмотря на наличие тяжелых и частых приступов	
Длительность заболевания (лет):	
Катамнез (лет):	
Эпилепсия в роду: 1 – нет, 2 – да	

Приложение А (продолжение)

Перинатальный анамнез: 1 – не отягощен, 2 – отягощен
Фебрильные приступы: 1 – нет, 2 – да
Возраст фебрильных приступов (лет):
Приступ дебюта 1 – БТКП с ФД, 2 – ФП с НС, 3 – ФП без НС
Время между первым и вторым приступом (мес.)
Время с момента последнего приступа до настоящего времени (мес.):
Моторный дебют приступов: 1 – нет, 2 – да
«Аура» изолированная/перед приступом: 1 – нет, 2 – да
ОПИСАНИЕ «АУРЫ». Соматосенсорная: 1 – нет, 2 – да. Зрительная: 1 – нет, 2 – да. Слуховая: 1 – нет, 2 – да. Обонятельная: 1 – нет, 2 – да. Вкусовая: 1 – нет, 2 – да. «Аура» головокружения: 1 – нет, 2 – да. Вегетативная: 1 – нет, 2 – да. Абдоминальная (эпигастральная): 1 – нет, 2 – да. Психическая: 1 – нет, 2 – да. Неспецифическая: 1 – нет, 2 – да
Возникновение «ауры» спонтанно: 1 – нет, 2 – да
Возникновение «ауры» на фоне начала приема АЭП: 1 – нет, 2 – да
ТИПЫ ПРИСТУПОВ И ИХ КОМБИНАЦИИ В АНАМНЕЗЕ. БТКП с ФД: 1 – нет, 2 – да. ФП с НС: 1 – нет, 2 – да. ФП без НС: 1 – нет, 2 – да. БТКП с ФД + ФП с НС: 1 – нет, 2 – да. БТКП с ФД + ФП без НС: 1 – нет, 2 – да. БТКП с ФД + ФП с НС + ФП без НС: 1 – нет, 2 – да. ФП с НС + ФП без НС: 1 – нет, 2 – да
ТИПЫ ПРИСТУПОВ И ИХ КОМБИНАЦИИ НА МОМЕНТ ОСМОТРА (за последние 12 месяцев). БТКП с ФД: 1 – нет, 2 – да. ФП с НС: 1 – нет, 2 – да. ФП без НС: 1 – нет, 2 – да. БТКП с ФД + ФП с НС: 1 – нет, 2 – да. БТКП с ФД + ФП без НС: 1 – нет, 2 – да. БТКП с ФД + ФП с НС + ФП без НС: 1 – нет, 2 – да. ФП с НС + ФП без НС: 1 – нет, 2 – да
Количество типов приступов в анамнезе:
Количество типов приступов на момент осмотра (за последние 12 месяцев):
Уменьшение количества типов приступов на фоне приема АЭП: 1 – нет, 2 – да
Возникновение новых типов приступов в анамнезе: 1 – нет, 2 – да
Тип трансформации при возникновении новых типов приступов: 1 – приступы одного типа трансформировались в приступы другого типа, 2 – к имеющемуся типу приступов добавился новый тип приступов
Характер трансформации при возникновении новых типов приступов: 1 – «легкие» типы приступов сменились более «тяжелыми», 2 – «тяжелые» типы приступов сменились более «легкими», 3 – к «легким» типам приступов присоединились более «тяжелые», 4 – к «тяжелым» типам приступов присоединились более «легкие»
Время с момента дебюта эпилепсии, до возникновения новых типов приступов (мес.):
Причина возникновения новых типов приступов: 0 – не определена, 1 – на фоне отсутствия терапии, 2 – на фоне нерациональной терапии, 3 – на фоне отмены АЭП, 4 – на фоне замены АЭП, 5 – после перенесенного эпилептического статуса, 6 – беременность, 7 – менопауза, 8 – в связи с началом/или текущей рациональной терапией

Приложение А (продолжение)

Общая частота приступов в дебюте (за первые 12 месяцев): 1 – редкие (около 1 раз в год), 2 – средняя частота (несколько раз в год), 3 – частые (1 раз в месяц и чаще)
Частота БТКП с ФД в дебюте (за первые 12 месяцев): 0 – БТКП с ФД не было в дебюте, 1 – редкие (около 1 раза в год), 2 – средняя частота (несколько раз в год), 3 – частые (1 раз в месяц и чаще), 4 – БТКП с ФД не было в анамнезе
Частота ФП с НС в дебюте (за первые 12 месяцев): 0 – ФП с НС не было в дебюте, 1 – редкие (около 1 раза в год), 2 – средняя частота (несколько раз в год), 3 – частые (1 раз в месяц и чаще), 4 – ФП с НС не было в анамнезе
Частота ФП без НС в дебюте (за первые 12 месяцев): 0 – ФП без НС не было в дебюте, 1 – редкие (около 1 раз в год), 2 – средняя частота (несколько раз в год), 3 – частые (1 раз в месяц и чаще), 4 – ФП без НС не было в анамнезе
Общая частота приступов на момент осмотра (за последние 12 месяцев): 1 – редкие (около 1 раз в год), 2 – средняя частота (несколько раз в год), 3 – частые (1 раз в месяц и чаще)
Частота БТКП с ФД на момент осмотра (за последние 12 месяцев): 0 – БТКП с ФД не было в дебюте, 1 – редкие (около 1 раза в год), 2 – средняя частота (несколько раз в год), 3 – частые (1 раз в месяц и чаще), 4 – БТКП с ФД не было в анамнезе
Частота ФП с НС на момент осмотра (за последние 12 месяцев): 0 – ФП с НС не было в дебюте, 1 – редкие (около 1 раза в год), 2 – средняя частота (несколько раз в год), 3 – частые (1 раз в месяц и чаще), 4 – ФП с НС не было в анамнезе
Частота ФП без НС на момент осмотра (за последние 12 месяцев): 0 – ФП без НС не было в дебюте, 1 – редкие (около 1 раза в год), 2 – средняя частота (несколько раз в год), 3 – частые (1 раз в месяц и чаще), 4 – ФП без НС не было в анамнезе
Учащение приступов до начала АЭТ: 1 – нет, 2 – да
Уменьшение частоты приступов на фоне АЭТ: 1 – нет, 2 – да
Утяжеление течения приступов до начала АЭТ: 1 – нет, 2 – да
Облегчение течения приступов на фоне АЭТ: 1 – нет, 2 – да
Максимальная продолжительность постприступных нарушений (минут):
Увеличение продолжительности/тяжести постприступного периода до начала АЭТ: 1 – нет, 2 – да
Уменьшение продолжительности/тяжести постприступного периода на фоне АЭТ: 1 – нет, 2 – да
Течение эпилепсии без динамики (с момента дебюта по н.в.): 1 – нет, 2 – да
Серийные приступы в анамнезе (с момента дебюта по н.в., с учетом единичных эпизодов): 1 – нет, 2 – да
Склонность (30% и более эпизодов) к серийности приступов в анамнезе: 1 – нет, 2 – да
Склонность (30% и более эпизодов) к серийности приступов на момент осмотра (за последние 12 месяцев): 1 – нет, 2 – да
Дебют эпилепсии с серийного течения приступов: 1 – нет, 2 – да
Серийное течение до начала или на фоне нерациональной АЭТ: 1 – нет, 2 – да
Серийное течение на фоне замены АЭП: 1 – нет, 2 – да
Серийное течение на фоне провокации сопутствующей терапией: 1 – нет, 2 – да
Трансформация серийных приступов в изолированные на фоне рациональной АЭТ: 1 – нет, 2 – да

Приложение А (продолжение)

Статусное течение приступов в анамнезе: 1 – нет, 2 – да
Дебют эпилепсии с эпилептического статуса: 1 – нет, 2 – да
Количество эпизодов статусного течения:
Эпилептический статус на фоне: отсутствия или нерациональной АЭТ: 1 – нет, 2 – да; снижения дозы/отмены АЭП: 1 – нет, 2 – да; замены АЭП: 1 – нет, 2 – да; замены ОП на ГА: 1 – нет, 2 – да; провокации приступов: 1 – нет, 2 – да; рациональной АЭТ: 1 – нет, 2 – да
Учащение приступов после эпилептического статуса: 1 – нет, 2 – да
Утяжеление течения приступов после эпилептического статуса: 1 – нет, 2 – да
Присоединение новых типов приступов после эпилептического статуса: 1 – нет, 2 – да
Серийное течение приступов, возникшее после эпилептического статуса: 1 – нет, 2 – да
Снижение эффективности терапии после эпилептического статуса: 1 – нет, 2 – да
Фармакорезистентность, возникшая после эпилептического статуса, у пациентов с полным контролем приступов до этого: 1 – нет, 2 – да
Кластерное течение приступов в анамнезе: 1 – нет, 2 – да
Кластерное течение приступов на момент осмотра (за последние 12 месяцев): 1 – нет, 2 – да
Время суток, в которое отмечались приступы: 1 – днем (при бодрствовании), 2 – ночью (во время сна), 3 – в любое время
БТКП с ФД только/преимущественно ночью: 1 – нет, 2 – да
Смена приуроченности приступов ко времени суток в анамнезе: 1 – нет, 2 – да
Характер смены приуроченности приступов ко времени суток: 1 – дневные приступы стали ночными, 2 – ночные приступы стали дневными, 3 – к дневным приступам добавились ночные, 4 – к ночным приступам добавились дневные
Время с момента дебюта эпилепсии до смены приуроченности приступов ко времени суток (мес):
Причина смены приуроченности приступов ко времени суток: 0 – не определена, 1 – на фоне отсутствия АЭТ, 2 – на фоне нерациональной АЭТ, 3 – на фоне отмены АЭП, 4 – на фоне замены АЭП, 5 – на фоне рациональной терапии, 6 – после эпилептического статуса, 7 – на фоне провокации приступов, 8 – на фоне наступления пубертата, 9 – на фоне беременности, 10 – на фоне менопаузы
СЕЗОННАЯ ЗАВИСИМОСТЬ ПРИСТУПОВ (весна – осень или др.): 1 – нет, 2 – да
Наличие провоцирующих приступы факторов в анамнезе: 1 – нет, 2 – да
ФАКТОР ПРОВОКАЦИИ. Стресс: 1 – нет, 2 – да. Положительные эмоции: 1 – нет, 2 – да. Депривация сна: 1 – нет, 2 – да. Физическая усталость: 1 – нет, 2 – да. Алкоголь: 1 – нет, 2 – да. Пропуск дозы АЭП: 1 – нет, 2 – да. Снижение дозы/отмена АЭП: 1 – нет, 2 – да. Замена ОП на ГА: 1 – нет, 2 – да. Прием АЭП: 1 – нет, 2 – да. Прием сопутствующей терапии: 1 – нет, 2 – да. Лихорадка: 1 – нет, 2 – да. Громкий звук: 1 – нет, 2 – да. Яркий (или яркий мелькающий) свет: 1 – нет, 2 – да. Высокая температура окружающей среды: 1 – нет, 2 – да. Изменение метеоусловий: 1 – нет, 2 – да. Беременность и роды: 1 – нет, 2 – да. Менопауза (перименопаузальные гормональные изменения): 1 – нет, 2 – да. Менструация: 1 – нет, 2 – да
Сочетание провоцирующих факторов: 0 – нет факторов, 1 – один фактор, 2 – два и более фактора

Приложение А (продолжение)

Ремиссия (отсутствие приступов более 12 месяцев) в анамнезе: 1 – нет, 2 – да
Количество ремиссий в анамнезе:
Причина ремиссии: 1 – назначение АЭП и соблюдение рекомендаций врача, 2 – самопроизвольная ремиссия
Ремиссия более 60 месяцев в анамнезе: 1 – нет, 2 – да
Попытка отмены АЭП после 60-месячной ремиссии: 1 – нет, 2 – да
Результат отмены АЭП после 60-месячной ремиссии: 1 – приступы не возобновились, 2 – приступы возобновились
Время с момента отмены АЭП, после 60-месячной ремиссии, до возобновления приступов (мес.):
Ремиссия на момент обследования (отсутствие приступов за последние 12 месяцев): 1 – нет, 2 – да
Прекращение приступов с наступлением беременности: 1 – нет, 2 – да
Прекращение приступов с наступлением менопаузы: 1 – нет, 2 – да
Рецидив после ремиссии (12 и более месяцев без приступов) в анамнезе: 1 – нет, 2 – да
На фоне чего произошел рецидив приступов после ремиссии? На фоне отсутствия антиэпилептической терапии: 1 – нет, 2 – да. На фоне пропуска приема АЭП: 1 – нет, 2 – да. На фоне снижения дозы/отмены АЭП: 1 – нет, 2 – да. На фоне замены АЭП на другой АЭП: 1 – нет, 2 – да. На фоне замены ОП на ГА: 1 – нет, 2 – да. На фоне замены ГА на ГА: 1 – нет, 2 – да. На фоне провокации приступов: 1 – нет, 2 – да. На фоне приема сопутствующей терапии: 1 – нет, 2 – да. На фоне беременности: 1 – нет, 2 – да. На фоне физиологической перименопаузы: 1 – нет, 2 – да
Дебют эпилепсии с менархе: 1 – нет, 2 – да
Течение эпилепсии с наступлением менархе: 0 – без изменений, 1 – улучшение, 2 – утяжеление
Дебют эпилепсии в период физиологической перименопаузы: 1 – нет, 2 – да
Течение эпилепсии с наступлением менопаузы: 0 – без изменений, 1 – улучшение, 2 – утяжеление
Дебют эпилепсии во время беременности: 1 – нет, 2 – да
Течение эпилепсии во время беременности: 0 – без изменений, 1 – улучшение, 2 – утяжеление
Беременность на момент осмотра: 1 – нет, 2 – да
Менопауза на момент осмотра: 1 – нет, 2 – да
Взаимосвязь между приступами и менструацией: 1 – нет, 2 – да
Время с момента дебюта (или с момента начала менструации при более раннем дебюте), через которое сформировалась взаимосвязь между приступами и менструацией (мес.):
Нарушение менструального цикла на момент осмотра 1 – нет, 2 – да
Нарушение менструального цикла в анамнезе, связанное с дебютом/персистированием приступов: 1 – нет, 2 – да

Приложение А (продолжение)

Нарушение менструального цикла в анамнезе, связанное с применением АЭП: 1 – нет, 2 – да
Гормональные нарушения, связанные с дисфункцией щитовидной железы: 1 – нет, 2 – да
Прием гормональных препаратов на момент обследования: 1 – нет, 2 – да
Прием гормональных контрацептивов на момент обследования: 1 – нет, 2 – да
Инициальное повреждение в анамнезе: 1 – нет, 2 – да. Арахноидальная киста полюса височной доли и др.: 1 – нет, 2 – да. Инсульт ишемический: 1 – нет, 2 – да. Инсульт геморрагический: 1 – нет, 2 – да. Нейроинфекция: 1 – нет, 2 – да. ГИП: 1 – нет, 2 – да. Перинатальные структурные повреждения ГМ: 1 – нет, 2 – да. Гипоксия/ишемия ГМ (по разным причинам): 1 – нет, 2 – да. Фебрильные судороги: 1 – нет, 2 – да. Склероз гиппокампа: 1 – нет, 2 – да. Опухоли ГМ: 1 – нет, 2 – да. Демиелинизирующие заболевания: 1 – нет, 2 – да. Врожденные аномалии развития: ГМ 1 – нет, 2 – да. Сосудистые аномалии ГМ (кавернозная ангиома, АВМ, аневризма): 1 – нет, 2 – да. Хроническая алкогольная интоксикация: 1 – нет, 2 – да. Токсическое поражение ГМ: 1 – нет, 2 – да
Судорожные приступы в остром периоде ЧМТ: 1 – нет, 2 – да. Судорожные приступы в остром периоде ишемического инсульта: 1 – нет, 2 – да. Судорожные приступы в остром периоде геморрагического инсульта: 1 – нет, 2 – да. Судорожные приступы в остром периоде нейроинфекции: 1 – нет, 2 – да
Судорожные приступы (острые симптоматические) в период употребления алкоголя: 1 – нет, 2 – да
Время с момента ИП до наступления дебюта эпилепсии (мес.):
Эпилептиформные изменения на ЭЭГ: 1 – нет, 2 – да. Эпилептиформные изменения на ЭЭГ – видеомониторинге: 1 – нет, 2 – да
Феномен ВБС на ЭЭГ или ЭЭГ–видеомониторинге: 1 – нет, 2 – да
Эпилептогенные изменения при нейровизуализации: 1 – нет, 2 – да. Условно эпилептогенные изменения при нейровизуализации: 1 – нет, 2 – да. Эпилептогенные + условно эпилептогенные изменения при нейровизуализации 1 – нет, 2 – да. Неэпилептогенные изменения при нейровизуализации: 1 – нет, 2 – да
Анатомо-нейрофизиологическая корреляция очага: 1 – нет, 2 – да. Клинико-нейрофизиологическая корреляция очага: 1 – нет, 2 – да. Анатомо-клиническая корреляция: 1 – нет, 2 – да. Анатомо-клинико-нейрофизиологическая корреляция очага: 1 – нет, 2 – да
Социально адаптирован на момент осмотра (со слов): 1 – нет, 2 – да. Испытывает сложности с обучением/трудоустройством на момент осмотра: 1 – нет, 2 – да. Снижение социальной активности на момент осмотра (общение) 1 – нет, 2 – да
Неэпилептические (психогенные) приступы в анамнезе: 1 – нет, 2 – да
Аллергия (лекарственная) в анамнезе: 1 – нет, 2 – да. Аллергия (бытовая, пищевая) в анамнезе: 1 – нет, 2 – да
Неврологический дефицит (двигательный): 1 – нет, 2 – да. Неврологический дефицит (чувствительный): 1 – нет, 2 – да
Сопутствующие нарушения: 1 – нет, 2 – да. По системам. Нервная система: 1 – нет, 2 – да. Сердечно – сосудистая система: 1 – нет, 2 – да. Дыхательная система: 1 – нет, 2 – да. Желудочно – кишечный тракт: 1 – нет, 2 – да. Мочевыделительная система: 1 – нет, 2 – да. Эндокринная система: 1 – нет, 2 – да. Иммунная система: 1 – нет, 2 – да. Психическая сфера: 1 – нет, 2 – да. Репродуктивная сфера: 1 – нет, 2 – да. Опорно – двигательная система: 1 – нет, 2 – да. Генетика: 1 – нет, 2 – да

Приложение А (продолжение)

Комедикация: 1 – нет, 2 – да. Количество совместно применяемых ЛС:
Схема терапии на момент первичного осмотра: ВПА, КБЗ, ОКЗ, ЛТЖ, ТПМ, ЗНС, ЛЕВ, ЛСМ, ПЕР, ЭСЛ, БВЦ, БТ, БДЗ
Схема терапии на момент первичного осмотра: 1 – старые препараты, 2 – базовые препараты, 3 – новые препараты, 4 – базовые + новые, 5 – старые + базовые, 6 – старые + новые, 7 – старые + базовые + новые, 8 – на момент первичного осмотра АЭП не принимает, но принимал в прошлом, 9 – АЭП до первичного осмотра не принимал
Вид терапии на момент первичного осмотра: 1 – монотерапия, 2 – политерапия
Количество принимаемых АЭП на момент первичного осмотра:
Вид принимаемого препарата на момент осмотра: 1 – оригинальные, 2 – дженерики, 3 – и те, и другие
Назначение терапии в дебюте заболевания (своевременно): 1 – нет, 2 – да
Время с момента дебюта эпилепсии до начала терапии (мес.):
Рациональность стартовой (первой) терапии: 1 – нет, 2 – да
Стартовая терапия без учета формы эпилепсии и типа приступов: 1 – нет, 2 – да. Стартовая терапия низкими дозами: 1 – нет, 2 – да. Стартовая терапия непролонгированными формами АЭП с нарушением кратности приема: 1 – нет, 2 – да. Стартовая терапия без учета возможных ПЭ: 1 – нет, 2 – да
Ответ на стартовую (первую) терапию: 1 – прекращение приступов, 2 – уменьшение частоты приступов > 50%, 3 – уменьшение частоты приступов < 50%, 4 – без эффекта, 5 – прекращение приступов с нарушением сознания (БТКП с ФД/СПП), 6 – снижение частоты приступов с нарушением сознания (БТКП с ФД/СПП) > 50%.
Рациональность терапии на момент осмотра: 1 – нет, 2 – да
Терапия на момент осмотра без учета формы эпилепсии и типа приступов: 1 – нет, 2 – да. Терапия на момент осмотра низкими дозами: 1 – нет, 2 – да. Терапия на момент осмотра непролонгированными формами АЭП с нарушением кратности приема: 1 – нет, 2 – да. Терапия на момент осмотра без учета возможных ПЭ: 1 – нет, 2 – да
Эффективность терапии на момент осмотра: 1 – прекращение приступов, 2 – уменьшение частоты приступов > 50%, 3 – уменьшение частоты приступов < 50%, 4 – без эффекта, 5 – прекращение приступов с нарушением сознания (БТКП с ФД/СПП), 6 – снижение частоты приступов с нарушением сознания (БТКП с ФД/СПП) > 50%.
Рациональная терапия назначена впервые на первичном приеме: 1 – нет, 2 – да
Время с момента дебюта до первой рациональной терапии (мес)
АЭП, используемые с момента дебюта эпилепсии до первичного осмотра: ВПА, КБЗ, ОКЗ, ЛТЖ, ТПМ, ЗНС, ЛЕВ, ЛСМ, ПЕР, ЭСЛ, БВЦ, БТ, БДЗ
Количество попыток терапии в анамнезе (1 препарат = 1 попытка):
Феномен медового месяца в анамнезе: 1 – нет, 2 – да
Замена ОП на ГА в анамнезе: 1 – нет, 2 – да. Эффект от замены ОП на ГА: 0 – без изменений, 1 – ухудшение, 2 – улучшение
Замена ГА на ГА в анамнезе: 1 – нет, 2 – да. Эффект от замены ГА на ГА: 0 – без изменений, 1 – ухудшение, 2 – улучшение

Приложение А (продолжение)

Замена ГА на ОП: 1 – нет, 2 – да. Эффект замены ГА на ОП: 0 – без изменений, 1 – ухудшение, 2 – улучшение
Побочные эффекты на АЭП в анамнезе: 1 – нет, 2 – да
Побочные эффекты были, но без отмены/замены АЭП: 1 – нет, 2 – да. На ВПА, КБЗ, ОКЗ, ЛТЖ, ТПМ, ЗНС, ЛЕВ, ЛСМ, ПЕР, ЭСЛ, БВЦ, БТ, БДЗ
Побочные эффекты были с отменой/заменой АЭП: 1 – нет, 2 – да. На ВПА, КБЗ, ОКЗ, ЛТЖ, ТПМ, ЗНС, ЛЕВ, ЛСМ, ПЕР, ЭСЛ, БВЦ, БТ, БДЗ
Увеличение веса в связи с применением АЭП: 1 – нет, 2 – да. Снижение веса в связи с применением АЭП: 1 – нет, 2 – да. Феномен Ландольта в ответ на прием АЭП: 1 – нет, 2 – да. Анемия: 1 – нет, 2 – да. Тромбоцитопения: 1 – нет, 2 – да. Повышение уровня печеночных ферментов: 1 – нет, 2 – да. Гипонатриемия: 1 – нет, 2 – да
Краткое описание ПЭ:
Агравация приступов в анамнезе: 1 – нет, 2 – да. На ВПА, КБЗ, ОКЗ, ЛТЖ, ТПМ, ЗНС, ЛЕВ, ЛСМ, ПЕР, ЭСЛ, БВЦ, БТ, БДЗ
Лекарственный мониторинг ПК АЭП: 1 – нет, 2 – да. Клинико-лабораторная корреляция по результатам лекарственного мониторинга: 1 – нет, 2 – да
Фармакорезистентность на момент первичного осмотра: 1 – нет, 2 – псевдофармакорезистентность, 2 – Относительная, 3 – Абсолютная
Комплаентность в анамнезе: 0 – абсолютно некомплаентен, 1 – некомплаентен периодами, 2 – единичные пропуски приема АЭП, 3 – комплаентность 100%
Комплаентность на момент первичного осмотра: 0 – абсолютно некомплаентен, 1 – некомплаентен периодами, 2 – единичные пропуски приема АЭП, 3 – комплаентность 100%
ПРИЧИНЫ НЕКОМПЛАЕНТНОСТИ. Отсутствие веры и мотивации: 1 – нет, 2 – да. Употребление алкоголя: 1 – нет, 2 – да. Психоорганические нарушения: 1 – нет, 2 – да. Когнитивные нарушения: 1 – нет, 2 – да. Неуверенность в диагнозе: 1 – нет, 2 – да. Опасения по поводу ПЭ: 1 – нет, 2 – да. Беременность – самостоятельная отмена/снижение дозы АЭП: 1 – нет, 2 – да. Недостаточная информированность об эпилепсии: 1 – нет, 2 – да. Отсутствие эффекта от терапии – самостоятельная отмена/снижение дозы АЭП: 1 – нет, 2 – да. Схема терапии с 3- и более разовым приемом в течение дня: 1 – нет, 2 – да. Возникновение ПЭ: 1 – нет, 2 – да. Быстрый успех терапии в начале лечения – самостоятельная отмена/снижение дозы АЭП: 1 – нет, 2 – да. Ремиссия или установление многомесячного контроля над приступами – самостоятельная отмена АЭП: 1 – нет, 2 – да. Образ жизни – учеба/трудовая деятельность (внешние факторы): 1 – нет, 2 – да. Социально – экономические факторы (недоступность АЭП): 1 – нет, 2 – да
Ведение дневника приступов: 1 – нет, 2 – да
Схема терапии, откорректированная/назначенная по результатам первичного осмотра: ВПА, КБЗ, ОКЗ, ЛТЖ, ТПМ, ЗНС, ЛЕВ, ЛСМ, ПЕР, ЭСЛ, БВЦ, БТ, БДЗ
Схема терапии по результатам первичного осмотра: 1 – старые препараты, 2 – базовые препараты, 3 – новые препараты, 4 – базовые + новые, 5 – старые + базовые, 6 – старые + новые, 7 – старые + базовые + новые
Вид терапии по результатам первичного осмотра: 1 – монотерапия, 2 – политерапия
Количество принимаемых АЭП по результатам первичного осмотра:
ПРОВЕДЕНИЕ ТЕСТИРОВАНИЯ ПО ШКАЛАМ (первичный прием и повторно при осмотре в динамике): QOLIE-31, NHS3, MMSE, FAB, HADS

Приложение Б
Шкала QOLIE-31 (Quality of life in epilepsy) – Качество жизни при эпилепсии

Ф. И. О.		
ДАТА	ВОЗРАСТ	ПОЛ

Инструкции.

Этот опросник касается Вашего образа жизни и состояния здоровья. Ответьте на каждый вопрос, обводя кружком наиболее подходящий для Вас ответ (1,2,3...)

Вопрос №1 Как бы Вы оценили качество своей жизни (в целом), обведите кружком одну цифру.

10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0
 Лучшее возможное Наихудшее возможное
 качество жизни (10) качество жизни (0)

Эти вопросы касаются Вашего самочувствия и отношения к окружающему миру за последние 4 недели. Для каждого вопроса укажите только один наиболее подходящий для Вас ответ.

Как часто за последние 4 недели (обведите один номер в каждом вопросе).

<i>Вопрос №</i>	<i>Все время</i>	<i>Очень часто</i>	<i>Довольно часто</i>	<i>Иногда</i>	<i>Редко</i>	<i>Никогда</i>
2. Чувствовали ли Вы себя полным сил?	1	2	3	4	5	6
3. Нервничали ли Вы?	1	2	3	4	5	6
4. Чувствовали ли Вы себя настолько глубоко несчастным, что ничто не могло развеселить Вас?	1	2	3	4	5	6
5. Чувствовали ли Вы себя спокойным и умиротворенным?	1	2	3	4	5	6
6. Чувствовали ли Вы себя полным энергии?	1	2	3	4	5	6
7. Чувствовали ли Вы себя угнетенным и подавленным?	1	2	3	4	5	6
8. Чувствовали ли Вы себя опустошенным?	1	2	3	4	5	6
9. Были ли Вы счастливы?	1	2	3	4	5	6
10. Чувствовали ли Вы себя усталым?	1	2	3	4	5	6
11. Беспокоились ли Вы, что произойдет еще приступ?	1	2	3	4	5	6
12. Были ли у Вас трудности в решении проблем (таких как принятие решений, планы на будущее, изучение нового)?	1	2	3	4	5	6
13. Мешало ли Вам состояние здоровья в повседневных делах (таких как посещения друзей или родственников)?	1	2	3	4	5	6

Вопрос №14. Каким было качество Вашей жизни в течение последних 4 недель (как у Вас шли дела)?

	Очень хорошо. Лучше не бывает.	1
	Вполне хорошо.	2
	В одинаковой степени хорошо и плохо.	3
	Плохо.	4
	Очень плохо. Хуже не бывает.	5

Это вопрос касается Вашей памяти (обведите или выделите одну цифру).

Вопрос №	Весьма значительные	Да, значительные	Да, некоторые	Нет, вообще никаких.
15. В течение последних 4 недель были ли у вас проблемы с памятью?	1	2	3	4

Этот вопрос касается того, как часто за последние 4 недели Вам не удавалось запомнить что-либо, или насколько часто Вам мешало это в повседневной жизни (обведите или выделите одну цифру).

Вопрос №	Все время	Очень часто	Часто	Иногда	Весьма редко	Никогда
16. Вам говорят, что Вы плохо запоминаете?	1	2	3	4	5	6

Следующие вопросы относятся к возможности сосредоточиться. Вспомните, как часто за последние 4 недели Вам было сложно сосредоточиться или как часто это мешало Вам в повседневной жизни (обведите или выделите одну цифру).

Вопрос №	Все время	Очень часто	Часто	Иногда	Весьма редко	Никогда
17. Было трудно сосредоточиться при чтении.	1	2	3	4	5	6
18. Было трудно сосредоточиться при выполнении какой-либо работы.	1	2	3	4	5	6

Эти вопросы касаются проблем, которые могут возникнуть при выполнении какой-либо деятельности. Обведите кружком или выделите одну цифру, указывающую, в какой степени за последние 4 недели Ваша болезнь эпилепсия или противосудорожные препараты приводили к проблемам.

Вопрос №	Очень значительно	Значительно	В средней степени	Немного	Не было проблем
19. При проведении свободного времени (хобби, походы в гости, по магазинам и т.д.).	1	2	3	4	5
20. При управлении автомобилем.	1	2	3	4	5

Следующие вопросы касаются того, что Вы чувствуете в отношении своих приступов (обведите или выделите одну цифру).

<i>Вопрос №</i>	<i>Очень боюсь</i>	<i>Боюсь</i>	<i>Немного боюсь</i>	<i>Совсем не боюсь</i>
21. Насколько сильно вы боитесь припадка в следующем месяце?	1	2	3	4

<i>Вопрос №</i>	<i>Очень беспокоюсь</i>	<i>Иногда беспокоюсь</i>	<i>Совсем не беспокоюсь</i>
22. Беспокоитесь ли Вы, что можете нанести себе повреждения во время приступа?	1	2	3

<i>Вопрос №</i>	<i>Очень беспокоюсь</i>	<i>Беспокоюсь</i>	<i>Немного беспокоюсь</i>	<i>Не беспокоюсь</i>
23. Насколько сильно Вы беспокоитесь, что будет стыдно перед людьми или, возникнут другие социальные проблемы, если произойдет приступ. Например, в следующем месяце?	1	2	3	4
24. Как сильно Вы боитесь, что принимаемые лекарства нанесут Вам вред при длительном приеме?	1	2	3	4

Для каждой из ниже проблем отметьте, насколько она Вас беспокоит. Обведите кружком или выделите цифру по шкале от 1 до 5, где 5 соответствует наибольшему беспокойству.

<i>Вопрос №</i>	<i>Совсем не беспокоит</i>				<i>Очень беспокоит</i>
25. Приступы	1	2	3	4	5
26. Нарушение памяти	1	2	3	4	5
27. Ограничения и проблемы, связанные с работой	1	2	3	4	5
28. Социальные ограничения	1	2	3	4	5
29. Побочные действия противосудорожных препаратов (влияние на организм)	1	2	3	4	5
30. Побочные действия противосудорожных препаратов (влияние на психические процессы)	1	2	3	4	5

Вопрос № 31. Насколько хорошим или плохим Вы считаете свое здоровье?

На приведенной ниже шкале самый лучший уровень здоровья отмечен цифрой 10, а самый плохой цифрой 0.

Отметьте Ваши впечатления о своем состоянии здоровья. Для этого обведите кружком или выделите одну цифру на шкале. Пожалуйста, при ответе учитывайте влияние эпилепсии на Ваше здоровье.

10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0
 Наилучший уровень здоровья Наихудший уровень (0)
 который можно представить (10)

Интерпретация результатов теста QOLIE-31

Все ответы с 1 по 30 входят в одну из субшкал.

Субшкале «страх приступа» соответствуют вопросы 11, 21, 22, 23, 25;

субшкале «общее качество жизни» – вопросы 1 и 14;

субшкале «эмоциональное здоровье» – вопросы 3, 4, 5, 7, 9;

субшкале «энергичность/утомляемость» – вопросы 2, 6, 8, 10;

субшкале «когнитивные функции» – вопросы 12, 15, 16, 17, 18, 26;

субшкале «побочные эффекты» – вопросы 24, 29, 30;

субшкале «социальные функции» – вопросы 13, 19, 20, 27, 28.

Вопрос № 31 не входит в расчет показателя СЗКЖ и служит для сравнения результата тестирования с собственной оценкой пациентом своего качества жизни. Получив ответ на вопрос, следует обращаться к таблице «форма подсчета». Например, если на 11-й вопрос пациент дал ответ № 3, то это 40 баллов и т.д. Количество баллов за все вопросы, входящие в субшкалу, суммируется и находится среднее арифметическое (если в субшкалу входит 5 вопросов, а пациент ответил только на 4, то делить сумму баллов нужно не на 5, а на 4 и т.д.).

Общая оценка СЗКЖ рассчитывается по следующей формуле:

<i>Субшкала СЗКЖ</i>	<i>Итоговый балл</i>	<i>Коэффициент</i>	<i>Результат</i>
Страх приступа		умножить на 0,08	
Общее качество жизни		умножить на 0,14	
Эмоциональное здоровье		умножить на 0,15	
Энергичность/утомляемость		умножить на 0,12	
Когнитивные функции		умножить на 0,27	
Побочные эффекты		умножить на 0,03	
Социальные функции		умножить на 0,21	
Итоговый балл общей оценки СЗКЖ – сумма значений из графы «результат»			

Далее, для получения усредненных значений итоговый балл по каждой субшкале, в том числе итоговый балл общей оценки СЗКЖ, конвертируются в Т-баллы в таблице «сводная таблица», например 73 баллам по субшкале «эмоциональное здоровье» соответствует 53 Т-балла и т.д. Чем выше Т-балл в каждой субшкале, тем выше качество жизни.

Форма подсчета

Номера шкал/вопросов	Ответ						Подитог	Конечный результат (каждая шкала 0 – 100)	
	1	2	3	4	5	6			
<i>Страх приступа</i>									
11	0	20	40	60	80	100			
21	0	33,3	66,7	100	–	–			
22	0	50	100	–	–	–			
23	0	33,3	66,7	100	–	–			
25	100	75	50	25	0	–			
<i>Итого:</i>								÷5 =	
<i>Общее качество жизни</i>									
1	<i>(умножить ответ на 10)</i>								
14	100	75	50	25	0	–			
<i>Итого:</i>								÷2 =	
<i>Эмоциональное здоровье</i>									
3	0	20	40	60	80	100			
4	0	20	40	60	80	100			
5	100	80	60	40	20	0			
7	0	20	40	60	80	100			
9	100	80	60	40	20	0			
<i>Итого:</i>								÷5 =	
<i>Энергичность/утомляемость</i>									
2	100	80	60	40	20	0			
6	100	80	60	40	20	0			
8	0	20	40	60	80	100			
10	0	20	40	60	80	100			
<i>Итого:</i>								÷4 =	
<i>Когнитивные функции</i>									
12	0	20	40	60	80	100			
15	0	33,3	66,7	100	–	–			
16	0	20	40	60	80	100			
17	0	20	40	60	80	100			
18	0	20	40	60	80	100			
26	100	75	50	25	0	–			
<i>Итого:</i>								÷6 =	
<i>Побочные эффекты</i>									
24	0	33,3	66,7	100	–	–			
29	100	75	50	25	0	–			
30	100	75	50	25	0	–			
<i>Итого:</i>								÷3 =	
<i>Социальные функции</i>									
13	0	20	40	60	80	100			
19	0	25	50	75	100	–			
20	0	25	50	75	100	–			
27	100	75	50	25	0	–			
28	100	75	50	25	0	–			
<i>Итого:</i>								÷5 =	

Приложение В
Шкала NHS3 (National Hospital Seizure Severity Scale) –
Национальная госпитальная шкала тяжести приступов

Ф. И. О.				
ДАТА		ВОЗРАСТ		ПОЛ
Параметр	Обнаружение в течение данного типа приступа	Тип приступа		
Раздел 1				
Генерализованные судороги	Наличие	4	4	4
	Отсутствие	0	0	0
Раздел 2				
Падение	Никогда	0	0	0
	Иногда	2	2	2
	Часто	3	3	3
	Почти всегда	4	4	4
	Всегда	4	4	4
Раздел 3				
Травмы	Никаких	0	0	0
	Небольшие травмы или небольшая головная боль	2	2	2
	Закушенный язык или небольшая головная боль	3	3	3
	Сухой ожог, ожог кипящей жидкостью или паром, глубокий порез, перелом	4	4	4
Раздел 4				
Недержание мочи	Никогда	0	0	0
	Иногда	2	2	2
	Часто	3	3	3
	Почти всегда	4	4	4
	Всегда	4	4	4
Раздел 5				
Потеря сознания	Внезапно	2	2	2
	Иногда предчувствует	1	1	1
	Почти всегда с предчувствием	0	0	0
	Всегда с предчувствием	0	0	0
	Нет потери сознания	0	0	0
	Приступы только во время сна	0	0	0
Раздел 6				
Время восстановления	< 1 минуты	0	0	0
	1–10 минут	1	1	1
	11–60 минут	2	2	2
	1–3 часа	3	3	3
	> 3 часов	4	4	4
Раздел 7				
Автоматизмы	Нет	0	0	0
	Слабые или локальные движения	2	2	2
	Серьезно деструктивные	4	4	4
Итого: результат +1 балл				

Примечание: редко < 25%, часто 25–50%, если 1 приступ – отвечают «почти всегда или всегда». Интерпретация: 1 – минимальное количество баллов, 27 – максимальное количество баллов, чем больше баллов, тем тяжелее приступ (< 4 баллов – легкие приступы, 4 и выше баллов – тяжелые приступы).

Приложение Г
Шкала HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) –
Госпитальная шкала Тревоги и Депрессии

Каждому утверждению в тесте соответствуют 4 варианта ответа. Выберите тот из ответов, который соответствует Вашему состоянию, а затем просуммируйте баллы в каждой части.

Ф. И. О.		
ДАТА	ВОЗРАСТ	ПОЛ

<i>Часть I (оценка уровня ТРЕВОГИ)</i>	<i>Часть II (оценка уровня ДЕПРЕССИИ)</i>
<p>1. Я испытываю напряжение, мне не по себе 3 – все время 2 – часто 1 – время от времени, иногда 0 – совсем не испытываю</p>	<p>1. То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство 0 – определено, это так 1 – наверное, это так 2 – лишь в очень малой степени, это так 3 – это совсем не так</p>
<p>2. Я испытываю страх, кажется, что что-то ужасное может вот-вот случиться 3 – определено это так, и страх очень велик 2 – да, это так, но страх не очень велик 1 – иногда, но это меня не беспокоит 0 – совсем не испытываю</p>	<p>2. Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное 0 – определено, это так 1 – наверное, это так 2 – лишь в очень малой степени, это так 3 – совсем не способен</p>
<p>3. Беспокойные мысли крутятся у меня в голове 3 – постоянно 2 – большую часть времени 1 – время от времени и не так часто 0 – только иногда</p>	<p>3. Я испытываю бодрость 3 – совсем не испытываю 2 – очень редко 1 – иногда 0 – практически все время</p>
<p>4. Я легко могу присесть и расслабиться 0 – определено, это так 1 – наверно, это так 2 – лишь изредка, это так 3 – совсем не могу</p>	<p>4. Мне кажется, что я стал все делать очень медленно 3 – практически все время 2 – часто 1 – иногда 0 – совсем нет</p>
<p>5. Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь 0 – совсем не испытываю 1 – иногда 2 – часто 3 – очень часто</p>	<p>5. Я не слежу за своей внешностью 3 – определено, это так 2 – я не уделяю этому столько времени, сколько нужно 1 – может быть, я стал меньше уделять этому времени 0 – я слежу за собой так же, как и раньше</p>

Приложение Г (продолжение)

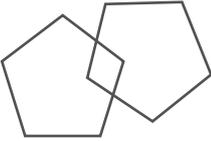
<i>Часть I (оценка уровня ТРЕВОГИ)</i>	<i>Часть II (оценка уровня ДЕПРЕССИИ)</i>
7. У меня бывает внезапное чувство паники 3 – очень часто 2 – довольно часто 1 – не так уж часто 0 – совсем не бывает	7. Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы 0 – часто 1 – иногда 2 – редко 3 – очень редко
Количество баллов:	Количество баллов:
0–7 баллов (норма)	0–7 баллов (норма)
8–10 баллов (субклинически выраженная тревога)	8–10 баллов (субклинически выраженная депрессия)
11 баллов и выше (клинически выраженная тревога)	11 баллов и выше (клинически выраженная депрессия)
Резюме	

Приложение Д
Шкала MMSE (Mini-mental State Examination) –
Шкала оценки когнитивных функций

Ф. И. О.		
ДАТА	ВОЗРАСТ	ПОЛ

<i>Показатель</i>		<i>Балл</i>	<i>Оценка</i>
А. Ориентировка			
1	Какой сейчас год?	1	
2	Какое сейчас время года?	1	
3	Какая сегодня дата?	1	
4	Какой сегодня день недели?	1	
5	Какой сейчас месяц?	1	
6	Скажите, где Вы сейчас находитесь?	1	
7	В какой стране Вы находитесь?	1	
8	В каком городе Вы находитесь?	1	
9	Как называется место, где Вы находитесь?	1	
10	На каком этаже Вы находитесь?	1	
В. Восприятие			
11	Я назову Вам три предмета. После того как я назову, повторите их и запомните, так как через несколько минут я попрошу Вас назвать их снова. АВТОБУС, ДВЕРЬ, РОЗА. Пожалуйста, повторите названные мной слова (по 1 секунде на каждое). При первой попытке оцените в 1 балл каждый правильный ответ. Сосчитайте, с какой попытки пациент повторил все слова. Запишите число попыток:	3	
С. Внимание и счет			
12	Отнимайте от 100 по 7 и так 5 раз (100–93–86–79–72–65) Оценка: число правильных вычитаний	5	
Д. Память			
Какие 3 слова я попросил Вас запомнить?			
13	Автобус	1	
14	Дверь	1	
15	Роза	1	
Е. Речь, чтение, письмо			
16	Покажите наручные часы и спросите: как это называется?	1	
17	Покажите карандаш и спросите: как это называется?	1	
18	Повторите за мной фразу: «Никаких если, но и нет» Только 1 попытка.	1	
19	Прочитайте, что здесь написано, и сделайте это. На бумаге написано «Закройте глаза». Считается правильным, если пациент закрывает глаза.	1	

Приложение Д (продолжение)

<i>Показатель</i>		<i>Балл</i>	<i>Оценка</i>
20	Я дам Вам лист бумаги. Возьмите его правой рукой, сложите пополам и положите на правое колено. Сначала прочтите задание целиком, затем дайте пациенту лист бумаги. Не повторяйте задание. Оцените в 1 балл каждый правильно выполненный шаг.	3	
21	Напишите на листе бумаги законченное предложение	1	
22	Скопируйте этот рисунок. Считается правильным, если пересечение двух пятиугольников образует четырехугольник и если все углы пятиугольников сохранены.	1	
			
Итоговая оценка		30	
<p>Анализ результатов:</p> <p>I). Снижение когнитивных функций: Отсутствие образования ≤ 17 Среднее образование ≤ 20 Высшее образование ≤ 24</p> <p>II). Деменция: > 23 (деменции нет) 13–23 (легкая деменция) 5–12 (деменция средней степени) < 5 (выраженная деменция)</p>		<p>28–30 баллов – нет когнитивных нарушений 24–27 баллов – легкие когнитивные нарушения 20–23 балла – деменция легкой степени выраженности 11–19 баллов – деменция умеренной степени выраженности 0–10 баллов – тяжелая деменция</p>	

Приложение Е
Шкала FAB (Frontal Assessment Battery) –
Батарея лобной дисфункции

Методика была предложена для скрининга деменции с преимущественным поражением лобных долей или подкорковых церебральных структур, то есть, когда чувствительность MMSE может быть недостаточной.

1. Концептуализация. Пациента спрашивают: «Что общего между яблоком и грушей?» Правильным считают ответ, который содержит категориальное обобщение («Это фрукты»). Если больной затрудняется или дает иной ответ, ему говорят правильный ответ. Потом спрашивают: «Что общего между пальто и курткой?» «Что общего между столом и стулом?» Каждое категориальное обобщение оценивается в 1 балл.

Максимальный балл в данном субтесте – 3, минимальный – 0.

2. Беглость речи. Просят закрыть глаза и в течение минуты называть слова на букву «с». При этом имена собственные не засчитываются. *Результат:* более 9 слов за минуту – 3 балла, от 7 до 9 – 2 балла, от 4 до 6 – 1 балл, менее 4 – 0 баллов.

3. Динамический праксис. Больному предлагается повторить за врачом одной рукой серию из трех движений: кулак (ставится горизонтально, параллельно поверхности стола) – ребро (кисть ставится вертикально на медиальный край) – ладонь (кисть ставится горизонтально, ладонью вниз). При первом предъявлении серии больной только следит за врачом, при втором предъявлении – повторяет движения врача, наконец, последующие две серии делает самостоятельно. При самостоятельном выполнении подсказки больному недопустимы. *Результат:* правильное выполнение трех серий движений – 3 балла, двух серий – 2 балла, одной серии (совместно с врачом) – 1 балл.

4. Простая реакция выбора. Дается инструкция: «Сейчас я проверю Ваше внимание. Мы будем выстукивать ритм. Если я ударю один раз. Вы должны ударить два раза подряд. Если я ударю два раза подряд, Вы должны ударить только один раз». Выстукивается следующий ритм: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2. *Оценка результата:* правильное выполнение – 3 балла, не более 2 ошибок – 2 балла, много ошибок – 1 балл, полное копирование ритма врача – 0 баллов.

5. Усложненная реакция выбора. Дается инструкция: «Теперь, если я ударю один раз, то Вы ничего не должны делать. Если я ударю два раза подряд, Вы должны ударить только один раз». Выстукивается ритм: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2. Оценка результата аналогично п. 4.

6. Исследование хватательных рефлексов. Больной сидит, его просят положить руки на колени ладонями вверх и проверяют хватательный рефлекс. Отсутствие хватательного рефлекса оценивается в 3 балла. Если больной спрашивает, должен ли он схватить, ставится оценка 2. Если больной хватает, ему дается инструкция не делать этого и хватательный рефлекс проверяется повторно. Если при повторном исследовании рефлекс отсутствует, ставится 1, в противном случае – 0 баллов.

Таким образом, результат теста может варьировать от 0 до 18; при этом 18 баллов соответствуют наиболее высоким когнитивным способностям.

В диагностике деменции с преимущественным поражением лобных долей имеет значение сопоставление результата FAB и MMSE: о лобной деменции говорит крайне низкий результат FAB (менее 11 баллов) при относительно высоком результате MMSE (24 и более баллов). При деменции альцгеймеровского типа легкой выраженности, напротив, снижается прежде всего показатель MMSE (20–24 балла), а показатель FAB остается максимальным или снижается незначительно (более 11 баллов).

Наконец, при умеренной и тяжелой деменции альцгеймеровского типа снижается как показатель MMSE, так и показатель FAB.

Бланк ответов (шкала FAB)

Ф. И. О.		
ДАТА	ВОЗРАСТ	ПОЛ

Батарея тестов лобной дисфункции	3	2	1	0
Концептуализация				
Беглость речи				
Динамический праксис				
Простая реакция выбора				
Усложненная реакция выбора				
Исследование хватательных рефлексов				
Всего баллов				