

На правах рукописи

СТЕЛЬМАХ НАТАЛЬЯ СЕРГЕЕВНА

**КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С
ЭПИЛЕПСИЕЙ И КРАНИОЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ДИСПРОПОРЦИЕЙ**

3.1.24. Неврология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Омск – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Ларькин Валерий Иванович
доктор медицинских наук, профессор.

Официальные оппоненты:

Власов Павел Николаевич - доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, профессор кафедры нервных болезней.

Воробьева Ольга Владимировна - доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, профессор кафедры нервных болезней Института профессионального образования.

Ведущая организация – ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «22» сентября 2022 года в 12 часов на заседании диссертационного совета 21.3.054.02 на базе ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная д.2\1, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и на сайте <http://www.rmapo.ru>.

Автореферат разослан «___» июня 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Мазанкова Людмила Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности. Сегодня эпилепсия считается одной из самых актуальных проблем современной неврологии, являясь одним из наиболее распространенных заболеваний нервной системы. Эпилепсия занимает третье место в структуре болезней нервной системы, будучи самой частой причиной необратимой инвалидизации в молодом возрасте (до 30% всех случаев эпилепсии) (В.А. Карлов, 2016; Л.Н. Танцура, А.К. Коляда, Е.Ю. Пилипец, 2017).

Согласно теории Монро-Келли (Monro(1783)-Kellie (1824)) ликворные пространства краниальной полости являются резервом компенсации повышения внутричерепного давления. В связи с генетической гетерогенностью индивидуальных параметров физического развития логично предположить, что у пациентов с малым объемом ликворных пространств имеется меньше возможностей компенсации повышения внутричерепного давления, нарушения ликворо- и кровообращения в момент эпилептического приступа, а также больше возможностей для прогрессирования морфологических изменений (М.А. Котов, Р.О. Терентьев, 2016).

В современной неврологии рядом исследователей выделяется синдром краниоцеребральной диспропорции – как состояния, связанного с нарушением объемных внутричерепных взаимоотношений. В условиях, когда резервные ликворные пространства малы, любое, даже незначительное увеличение одного из объемных внутричерепных составляющих, может привести к значительным функциональным нарушениям, иногда стремительному повышению внутричерепного давления, отёку и дислокации мозга с развитием, в случаях эпилептического статуса, выраженных витальных расстройств с летальным исходом. Внедрение КТ и МРТ методик измерения венрикулоцеребральных индексов, позволяет определить параметры ликворной системы и выявить состояние краниоцеребральной диспропорции с низким ликворокраниальным индексом (ЛКИ).

Таким образом, медицинская и социальная значимость проблемы эпилепсии определяется высокой распространенностью и гетерогенностью заболевания, существенной долей пациентов с фармакорезистентным течением, а также социально-психологической дезадаптацией, инвалидизацией и стигматизацией больных. В то же время, необходимо учитывать и индивидуальные особенности организма пациента, в частности объем ликворных пространств, что может повлиять на эффективность лечения и качество жизни пациента.

Цель исследования – улучшение качества жизни пациентов молодого возраста с эпилепсией и краниоцеребральной диспропорцией на основе разработанного персонализированного алгоритма лечения.

Задачи исследования:

1. Разработать методику оценки синдрома краниоцеребральной диспропорции с расчетом ликворокраниального индекса на основе данных краниометрии и нейровизуализации с оценкой вентрикулоцеребральных индексов.

2. Изучить особенности клинического течения эпилептических приступов в двух группах: у пациентов молодого возраста с ликворокраниальным индексом в пределах нормы и у пациентов молодого возраста с ликворокраниальным индексом ниже нормы в рамках краниоцеребральной диспропорции.

3. Разработать индивидуальный алгоритм динамического наблюдения и лечения, направленный на улучшение качества жизни пациентов с эпилепсией ассоциированных с краниоцеребральной диспропорцией с низким ликворокраниальным индексом.

4. Оценить динамику показателей когнитивных функций и качества жизни пациентов молодого возраста с эпилепсией и краниоцеребральной диспропорцией с низким ликворокраниальным индексом на фоне стандартной и модифицированной терапии.

Научная новизна. Впервые в работе детально рассмотрены качество жизни и когнитивные функции пациентов молодого возраста с эпилептическими приступами, с различными параметрами физического развития черепа и мозга, которые оценены с точки зрения проблемы краниоцеребральной диспропорции. Установлено, что основным фактором, определяющим краниоцеребральную диспропорцию, является объем резервных ликворных пространств [Патент № 2718295 Способ измерения ликворокраниального индекса на основе математической модели. 2019г.].

Показано, что краниоцеребральная диспропорция с низким ликворокраниальным индексом может иметь хроническое течение, которое обусловлено анатомическими особенностями строения краниальной системы, а также прогрессировать в случаях внезапного возникновения эпилептического приступа, приводя к значительному нарастанию внутричерепного давления.

Разработан индивидуальный алгоритм динамического наблюдения, лечения и определен прогноз качества жизни у пациентов с эпилепсией при наличии признаков краниоцеребральной диспропорции с низким ликворокраниальным индексом.

На существенном клиническом материале обоснована сравнительная эффективность способов лечения эпилепсии при наличии признаков краниоцеребральной диспропорции с низким ликворокраниальным индексом.

Теоретическая и практическая значимость. Разработан индивидуальный алгоритм ведения и лечения пациентов молодого возраста с установленным диагнозом эпилепсии с краниоцеребральной диспропорцией.

Проведен анализ эффективности различных вариантов лечения пациентов молодого возраста с эпилепсией с позиции концепции краниоцеребральной диспропорции с целью улучшения качества жизни и когнитивных дисфункций.

Показано, что переносимость эпилептических приступов является индивидуальной особенностью организма и во многом определяется внутричерепными взаимоотношениями.

Дана оценка выявленной симптоматики эпилептических приступов и степени краниocereбральной диспропорции, что позволило разработать индивидуальную тактику ведения данных пациентов (обосновать темп, методы, объем обследования).

На основании сравнения результатов лечения, установлено, что динамическое наблюдение за пациентами и своевременное назначение дегидратационной терапии позволяют нормализовать внутричерепное давление и снизить частоту эпилептических приступов у пациентов молодого возраста с эпилепсией и признаками краниocereбральной диспропорции.

Методология и методы исследования. Для достижения поставленной цели и решения сформулированных задач на основании анализа доступной литературы были разработаны теоретические основы и подходы к практической реализации для проведения данной клинической работы.

Объектом данного исследования были 124 пациента с эпилептическими приступами (эпилепсия фокальная неизвестной этиологии), диагноз которым был поставлен на основании типичной клинической картины, анамнеза, динамики электроэнцефалографии (ЭЭГ) и/или видео-ЭЭГ-мониторинга в формате 2, 3 и 10 часов, госпитализированных и обследованных в БУЗОО ОКБ с 2011 по 2017гг. в плановом порядке с использованием различных вариантов ведения и лечения эпилепсии. Предметом исследования явилось течение эпилепсии у пациентов молодого возраста с краниocereбральной диспропорцией на фоне низкого ликворокраниального индекса и оценка эффективности различных способов медикаментозной коррекции. Принципы доказательной медицины являлись основными для анализа результатов. Всем пациентам проводился тщательный клинический осмотр, краниометрия, нейропсихологическое тестирование, лабораторные анализы крови, нейровизуализация, рутинная ЭЭГ и ВЭЭГ-мониторинг сна (2, 3, 10 часов), МРТ, КТ и рентгенография головы, глазное дно, оценка качества жизни.

Минимальная длительность клинического и инструментального наблюдения за пациентами с момента включения пациента в исследование

составила 2 года. При этом в процессе проведения клинического исследования были намечены следующие обязательные контрольные точки: момент госпитализации/обращения за медицинской помощью больного в лечебно-профилактическое учреждение и/или включения в исследование, 1 и 2 года от момента включения в исследование.

Автоматизированную статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы «Statistica-6», а также, с целью дублирования и расчета параллельных значений, при помощи актуального пакета прикладных программ Excel.

Положения, выносимые на защиту:

1. В основу диагностики краниоцеребральной диспропорции клиническая оценка должна включать параметры физического развития черепа и данные нейровизуализации с оценкой вентрикулоцеребральных индексов.

2. Эпилептические приступы на фоне низкого ликворокраниального индекса, обуславливают высокий риск прогрессирования течения заболевания в виде снижения качества жизни и интеллектуального уровня, в отличие от течения эпилептических приступов у пациентов с нормальными внутричерепными взаимоотношениями.

3. Выявленные нарушения качества жизни и когнитивные дисфункции у пациентов молодого возраста с эпилептическими приступами при наличии низкого ликворокраниального индекса свидетельствуют о необходимости внедрения индивидуализированной лечебно-реабилитационной программы.

Степень достоверности и апробация результатов исследования.

Базируется на статистической достоверности результатов диссертационного исследования, подтверждается количественно обоснованной и достаточно представительной выборкой пациентов (124 человека), общим числом проведенных тестов и их анализом, непосредственным участием диссертанта в получении исходных данных, проведением математической обработки современными статистическими методами на лицензированных компьютерных программах статистики.

Материалы диссертационного исследования были доложены на следующих научно-практических конференциях: Региональная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии» (Омск 2012г.); Региональная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии» (Омск 2014); Областная конференция «Актуальные вопросы детской неврологии и нейрохирургии (Омск 2015г); Региональная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии» (Омск 2015г.); Межрегиональная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии» (Омск 2017г.); Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии» (Омск 2018г.); Региональная научно-практическая конференция с международным участием «Инновационные формы психиатрической помощи в Омской области» (Омск 2021г.).

Апробация диссертации состоялась на расширенном межкафедральном заседании кафедр неврологии и нейрохирургии с курсом ДПО и психиатрии, медицинской психологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России 04 июня 2021 г.(протокол № 13).

Организация и проведение диссертационного исследования одобрены Комитетом по вопросам этики (протокол № 97 от 12.10.2017) при ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты выполненных исследований используются в практической работе эпилептологического центра, консультативной поликлиники Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Областная клиническая больница».

Теоретические основы полученных результатов и научная новизна используются в учебно-образовательной деятельности кафедры неврологии и нейрохирургии Омского государственного медицинского института.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 работ, из них 3 статьи в научных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ. Имеется 1 патент № 2718295 «Способ измерения ликворокраниального индекса на основе математической модели».

Личный вклад автора. Автор лично участвовал в обследовании, наблюдении и лечении пациентов, включенных в исследование, проводил тестирование, согласно используемым опросникам, назначал и корректировал терапию, самостоятельно выполнял статистическую обработку результатов исследования и анализировал полученные данные. В полном объеме самостоятельно проводил поиск и анализ доступной литературы по теме, готовил материалы к публикациям.

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности.

Диссертация соответствует паспорту научной специальности: 3.1.24. – неврология — область медицинской науки, занимающаяся изучением этиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики заболеваний нервной системы. Диссертация соответствует областям исследования: п. №13 - неврология эпилепсии и пароксизмальных нарушений сознания; п. №19 – нейровизуализационные и инструментальные методы исследования в неврологии. Отрасль наук: медицинские науки.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 206 страницах текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения результатов исследований, выводов, списка литературы, включающего 260 наименований, в том числе 151 отечественных и 109 зарубежных источника. Работа иллюстрирована 32 таблицами, 28 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. В ходе проведения исследования осуществляли сравнительный анализ данных клинических, инструментальных и лабораторных методов исследований. Перспективно были проанализированы истории болезни 124 пациентов с эпилептическими приступами (эпилепсия фокальная неизвестной этиологии), диагноз поставлен на основании типичной клинической картины, анамнеза, динамики ЭЭГ и/или видео-ЭЭГ-мониторинга в формате 2, 3 и 10 часов. Все пациенты прошли лечение в Эпилептологическом Центре Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Областная клиническая больница» в период с 2011 по 2017 гг. в условиях амбулаторно-поликлинической помощи, а также неврологического отделения стационара.

Согласно предварительно разработанному и согласованному дизайну исследования на основании краниометрии, определения ликворокраниального индекса (ЛКИ) (патент № 2718295) и характеристик стандартной и модифицированной терапии было выделено три группы (рисунок 1).

Группа I состояла из 36 пациентов (20 мужчин и 16 женщин, средний возраст в группе $34,0 \pm 7,2$) с окружностью головы в пределах от 50 до 60 см, составляя в среднем $55,1 \pm 2,4$ см, и была у женщин несколько меньше, чем у мужчин ($53,2 \pm 3,2$ см против $57,3 \pm 4,1$ см), с уровнем ликворокраниального индекса в пределах физиологической нормы (от 1,6 до 3,6, при среднем значении $2,1 \pm 0,2$), которым в период госпитализации и на амбулаторно-поликлиническом этапе проводилась стандартная многокомпонентная терапия.

Группу II составили 42 пациента (22 мужчины и 20 женщин, средний возраст в группе $37,7 \pm 8,2$) с окружностью головы в пределах от 47 до 54 см, составляя в среднем $52,4 \pm 3,1$ см, и также была у женщин несколько меньше, чем у мужчин ($50,2 \pm 2,3$ см против $55,1 \pm 1,5$ см), у которых согласно комплексному анатомо-функциональному обследованию

ликворокраниальный индекс был меньше физиологической нормы (от 0,8 до 1,2, при среднем значении $1,0 \pm 0,1$), а терапия основного заболевания также проводилась по стандартной схеме и была идентична терапии, проводимой в группе I.

Группа III (основная) с окружностью головы идентичной параметрам II группы, характеризовалась ликворокраниальным индексом менее физиологической нормы (от 0,8 до 1,2, при среднем значении $0,9 \pm 0,1$) и модифицированной терапией. В данной группе было 46 пациентов, из которых 26 мужчин и 20 женщин, средний возраст в группе составил $36,1 \pm 5,1$ лет.

Минимальная длительность наблюдения за пациентами составила 2 года. При этом, в процессе проведения клинического исследования были намечены следующие обязательные контрольные точки: момент госпитализации/обращение за медицинской помощью больного в лечебно-профилактическое учреждение и/или включение в исследование, 1 и 2 года от момента включения в исследование. Общая длительность диссертационного исследования составила 5 лет.

Проведенное диссертационное исследование по дизайну, информированию пациентов и/или их законных представителей, проводимым лечебным, лабораторным и инструментальным манипуляциям соответствовало всем этическим стандартам биоэтического комитета Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Областная клиническая больница» разработанным в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Критерии включения и исключения из клинического исследования были исходно ранжированы на две группы: основные (наличие которых требовалось для включения пациента в любую из трех групп) и

дополнительные (строгое наличие которых было необходимо для включения только в одну определенную подгруппу). Всем пациентам в доступной письменной и устной форме были объяснены цель и задачи диссертационного исследования, последствия и обязанности включения и исключения из исследования. Форма письменного и устного информированного согласия и само диссертационное исследование (материалы и методы, объект, цели и задачи научной работы) были одобрены этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (выписка из протокола № 97 от 12.10.2017 г.).

Критерии включения в исследование: госпитализация в профильное отделение стационара в течение ближайших 24 часов с момента начала первого эпилептического приступа; подтвержденный диагноз эпилепсии фокальной неизвестной этиологии (отсутствие изменений на МРТ); возможность наблюдения за пациентом в течение минимум двух лет с момента включения в диссертационное исследование; информированное, письменное, добровольное согласие пациента на участие в исследовании; возраст от 18 до 45 лет; наличие и объективное, своевременное ведение дневника, согласно которому можно было адекватно отследить количество случившихся у пациентов приступов и их характеристику;

Критерии исключения: наличие органического поражения центральной нервной системы; наличие любого сопутствующего заболевания с известным неблагоприятным исходом в ближайшее время; возраст менее 18 или более 45 лет; наличие сопутствующих онкологических заболеваний; выраженные нарушения ритма и проводимости сердца; отказ пациента от добровольного участия в исследовании; общее количество эпилептических приступов более 100 в месяц; психические заболевания, синдромы и состояния, сопровождающиеся выраженной депрессией; наличие окклюзионной гидроцефалии; наркотическая, алкогольная и/или иной вид зависимости.

Пациент исключался из исследования в случае: нежелания пациента продолжать участие в исследовании; несоблюдение пациентом графика лечения и обследования; решение лечащего врача-исполнителя о нецелесообразности участия пациента в исследовании.

Минимальная длительность наблюдения за пациентами составила 2 года. При этом, в процессе проведения клинического исследования были намечены следующие обязательные контрольные точки: момент госпитализации/обращения за медицинской помощью больного в лечебно-профилактическое учреждение и/или включения в исследование, 1 и 2 года от момента включения в исследование. Общая длительность диссертационного исследования составила 5 лет.

Проведенное диссертационное исследование по дизайну, информированию пациентов и/или их законных представителей, проводимым лечебным, лабораторным и инструментальным манипуляциям соответствовало всем этическим стандартам биоэтического комитета Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Областная клиническая больница» разработанным в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Согласно дизайну исследования, в группах I и II проводилась идентичная терапия основного заболевания с подключением на прием противэпилептической терапии. Согласно принятым стандартам основными факторами, влияющими на выбор препарата были: форма эпилепсии, тип и частота приступов, распределение приступов в циркадном ритме (во время сна или бодрствования, смешанный вариант), возраст, пол, коморбидные заболевания, социальный статус. Эффективность терапии оценивали по наличию и длительности полного контроля над эпилептическими приступами, а также урежением на 50% и более частоты эпилептических приступов.

Стартовое лечение больных эпилепсией всегда проводили в формате монотерапии препаратами, зарегистрированными в Российской Федерации для использования в данном режиме.

Стартовое лечение больных эпилепсией с локализацией эпилептиформной активности в височных отделах на ЭЭГ начинали с группы карбамазепина, а также вальпроата. Комбинированная терапия включала вальпроат и нижеследующие препараты: леветирацетам, топирамат, ламотриджин.

Стартовая монотерапия пациентов с эпилепсией, с лобной локализацией эпилептиформной активности на ЭЭГ была представлена карбамазепином, а также топираматом. Комбинированная терапия включала топирамат и нижеследующие препараты: вальпроевая кислота, леветирацетам, ламотриджин.

Препаратами первого выбора монотерапии эпилепсии с локализацией эпилептиформной активности в теменно-затылочной области были карбамазепин, вальпроевая кислота или леветирацетам.

В группе III проводилась модифицированная терапия. Модификация стандартной терапии была обусловлена собственными клиническими наблюдениями, целью и задачами диссертационного исследования, а также литературными данными о влиянии ликворокраниального индекса на течение неврологической патологии.

Первоочередным принципом было увеличение частоты визитов к лечащему врачу – вместо стандартных 1-2 визитов в 6-12 месяцев, было рекомендовано 1-2 визита в 1,5-3 месяца.

Проведение незамедлительно активной дегидратационной терапии сразу после возникновения единичного эпилептического приступа или серии приступов, или эпилептического статуса для предотвращения запуска механизма отека мозга: назначение перорально препарата ацетазоламида (диакарба) из расчета 1000 мг/сутки (по 2 таб. X 2 раза в сутки) в течение 3-4 дней. В дальнейшем прием по 1 таблетке (250 мг/сутки) в течение 14 дней

совместно с препаратами калия (аспаркам или панангин (2 таблетки в сутки с интервалом 12 часов)).

Оценка качества жизни пациентов проводилась с помощью опросника QOLIE-31. Оценку депрессии проводили с помощью опросника депрессии Бека. Также уровень депрессии определяли по международному опроснику изучения депрессии. Шкала открыто проявляемой агрессии Юдовского была использована для выявления признаков агрессивности. Также нами использовалась шкала оценки качества сна – SQS.

Автоматизированную статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica-6. При статистическом сравнении количественных параметров двух анализируемых совокупностей, не связанных между собой выборок, подчиняющихся закону нормального распределения, исходно использовали t-критерий Стьюдента. При сравнении двух зависимых (парных) выборок параметров использовали парный t-критерий Стьюдента. Если сравниваемые совокупности не связанных между собой выборок не подчинялись закону нормального распределения, то для их сравнения использовали критерий Манна-Уитни. При статистическом сравнении двух связанных между собой выборок использовали Критерий Вилкоксона. При сравнении качественных признаков применяли χ^2 . Для подтверждения/опровержения наличия прямой или обратной зависимости между изменениями ряда показателей мы использовали корреляционный анализ (Спирмена или Гамма).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нами было проведено сравнение групп пациентов с эпилепсией фокальной (по классификации ILAE 2017 года) неизвестной этиологии на фоне стандартной (группы I и II) и модифицированной терапии (группа III). Группа III включала 46 пациентов, которые по антропометрическим параметрам, возрасту, дебюту заболевания статистически значимо не отличались от группы II. Окружность головы данной группы пациентов колебалась от 46,5 до 54 см, составляя в среднем $51,9 \pm 2,8$ см, что на 0,96% меньше ($p=0,91$), чем в группе II, и на 5,8%, чем в группе I ($p=0,65$). Средний возраст пациентов группы III составлял $36,1 \pm 5,1$ лет, возраст дебюта заболевания - $22,2 \pm 7,9$ лет. При исследовании неврологического статуса во время первичного осмотра симптомы очагового поражения ЦНС выявлялись почти у половины пациентов группы I (44,4%) и чуть более, чем у половины пациентов групп II и III (57,1% и 56,5% соответственно, $p=0,87$).

При сборе анамнеза было установлено, что у большинства пациентов III группы также, как и в I и II, отмечались несколько приступов в месяц. Статистически значимых отличий при первичном анализе тяжести приступов между группами не выявлено.

Фокальные приступы регистрировались у 30,6% пациентов I группы, 28,6% - II и 30,4% - III группы, билатеральные приступы – у 36,1, 31 и 30,4%, смешанные – у 33,3, 40,5 и 39,1% соответственно ($p=0,52$). Таким образом, у большинства пациентов группы I преобладали билатеральные приступы, а у пациентов групп II и III они носили смешанный характер.

Частота приступов варьировала в широких пределах: приступы несколько раз в месяц («частые») преобладали у подавляющего числа пациентов, на втором месте были «редкие приступы» - от 1 до нескольких в год. «Очень редкие» - менее 1 приступа в год – и «Очень частые» - ежедневно или почти ежедневно – отмечались в меньшем проценте случаев. Необходимо отметить, что в группе I была выше доля пациентов с «редкими» и «очень редкими»

приступами (на 31,6 и 75,8% соответственно), а в группе II – с «частыми» и «очень частыми» приступами (на 16,1 и 50,5% соответственно).

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга проведена всем пациентам группы III, так же как в группах I и II. У большинства обследуемых пациентов были зарегистрированы структурно-морфологические изменения (у 44 – 95,7%), среди которых преобладали диффузные атрофические процессы головного мозга (у 23 – 52,3%). Выраженность атрофий расценивалась как незначительная – у 8 (34,8%), умеренная – у 13 (56,5%), выраженная – у 2 (8,7%).

При электроэнцефалографическом исследовании у 34 пациентов (94,4%) группы I, 40 пациентов (95,2%) группы II и 43 (93,5%) пациентов группы III верифицированы диффузные изменения биоэлектрической активности, представленные дезорганизацией альфа-ритма. Эпилептиформные изменения на электроэнцефалограмме зарегистрированы у 16 обследуемых (44,4%) группы I, 19 группы II (45,2%) и 19 (44,2%) группы III, под действием функциональных нагрузок – у 18 (50%), 21 (50%) и 22 (51,2%) соответственно. У 5 пациентов в каждой группе (13,9, 11,9 и 11,6% соответственно) установлена диффузная эпилептиформная активность в форме спайк-волновых комплексов и разрядов острая-медленная волна. У 7 пациентов (19,4%) группы I, 8 пациентов (19%) группы II и 8 пациентов (18,6%) группы III отмечалась региональная эпилептиформная активность в виде комплексов спайк-волна, острая-медленная волна, одиночных спайков, острых волн и их группирование. Статистически значимых различий по данным параметрам между группами не установлено.

Таким образом, инструментальные методы обследования не выявили каких-либо отличительных признаков у пациентов III группы по сравнению с пациентами I и II групп на начальном этапе исследования.

Особенностью ведения пациентов III группы в предложенной нами схеме лечения были частые визиты к врачу (1-2 раза в 1,5-3 месяца) с оценкой уровня

внутричерепного давления по разработанной нами «Методике комплексной клинической оценки признаков внутричерепной гипертензии».

О повышении внутричерепного давления судили по наличию клинических проявлений (общемозговой синдром, включающий утреннюю головную боль, тошноту, рвоту, постоянную сонливость, головокружение), состоянию глазного дна и результатам магнитно-резонансной томографии и/или компьютерной томографии.

При обследовании у нейроокулиста отмечались следующие косвенные признаки повышенного внутричерепного давления:

- повышенная извитость и переполнение вен глазного дна;
- отек диска зрительного нерва из-за венозного застоя;
- снижение пульсации вен глазного дна

На МР-граммах оценивалось наличие следующих 4 признаков, свидетельствующих о повышении внутричерепного давления: расширение желудочковой системы или ее части, сужение базальных цистерн, перивентрикулярный отек, увеличение субарахноидального пространства мозга.

Установлено, что из 124 пациентов у 21,7% отсутствовали признаки повышения внутричерепного давления, у 65,2% отмечались 1-2 признака, у 13,1% - 3-4 признака, что свидетельствовало о значительном повышении внутричерепного давления.

Всем пациентам с признаками повышенного внутричерепного давления назначали дегидратационную терапию. В динамике наблюдения во время плановых визитов к врачу установлено, что прием ацетазоламида позволял снизить и стабилизировать уровень внутричерепного давления.

Через 2 года наблюдения доля пациентов с отсутствием признаков повышенного внутричерепного давления увеличилась в 2,2 раза ($p=0,031$), доля пациентов с одним признаком увеличилась на 7,4% ($p=0,61$), с двумя признаками снизилась на 41,4% ($p=0,044$), ни у одного пациента не выявлялось три или четыре признака повышенного внутричерепного давления.

Таким образом, наблюдение за пациентами с повышенным внутричерепным давлением по данным результатов магнитно-резонансной томографии составляла 52,2%, выявило признаки снижения внутричерепного давления на фоне применения модифицированной терапии 26,1% ($p=0,049$), остальные пациенты имели нормальное внутричерепное давление, пациентов с высоким внутричерепным давлением выявлено не было.

Нормализация уровня внутричерепного давления у пациентов с низким ликворокраниальным индексом позволила снизить частоту эпилептических приступов. Через год наблюдения и лечения доля пациентов с очень частыми приступами снизилась на 25,3% ($p=0,77$), с частыми – на 23,9% ($p=0,21$), через 2 года – еще на 33,1 ($p=0,74$) и 15,7% ($p=0,52$) соответственно. Выявлена корреляционная связь между частотой приступов и уровнем внутричерепного давления ($G=0,24$, $p=0,043$).

В целом, за два года ведения пациентов с признаками краниоцеребральной диспропорции по предложенной нами методике с учетом значений внутричерепного давления удалось снизить долю пациентов с очень частыми приступами на 50% ($p=0,35$), с частыми приступами – на 35,9% ($p=0,59$) за счет увеличения доли пациентов с редкими приступами в 2,2 раза ($p=0,014$), с очень редкими приступами – в 1,5 раз ($p=0,74$). В группах I и II частота приступов на протяжении двух лет наблюдения статистически значимо не изменялась.

Таким образом, с помощью клинической картины и результатов магнитно-резонансной томографии установлено, что для пациентов с низким ликворокраниальным индексом в большинстве случаев (78,4%) характерно повышенное внутричерепное давление, проявлявшееся общемозговым синдромом, изменениями на глазном дне и специфичной картиной на томограммах. Динамическое наблюдение за пациентами и своевременное назначение дегидратационной терапии позволили нормализовать внутричерепное давление и снизить частоту приступов у молодых лиц с эпилепсией и признаками краниоцеребральной диспропорции.

За два года наблюдений в группе III на фоне модифицированной терапии доля пациентов, предъявляющих жалобы на головную боль, снизилась на 25% ($p=0,089$), в то время как в группе II, получающих лечение по стандартной схеме, - на 9,9% ($p=0,48$); на снижение памяти – на 11,4 ($p=0,081$) и 4,9% ($p=0,68$) соответственно, на утомляемость – на 17,9 ($p=0,082$) и 5,5% ($p=0,77$), на нарушение сна – на 19,9 ($p=0,20$) и 7,5% ($p=0,65$) соответственно.

Таким образом, через 2 года ведения пациентов по предложенной нами схеме доля пациентов с жалобами на головную боль была на 18,8% ниже ($p=0,25$), чем в группе пациентов, получающих стандартную терапию, с жалобами на снижение памяти – на 6,3% ($p=0,53$), на утомляемость – на 14,1% ($p=0,22$), на нарушения сна – на 12,3% ($p=0,49$). Кроме того, 2 пациента в группе III перестали предъявлять жалобы на эпилептические приступы в связи с их очень редким проявлением (1 раз за первый год наблюдения и отсутствовали на втором году). Установлена корреляционная связь между тактикой ведения пациентов и частотой жалоб на головную боль ($G=0,17$, $p=0,047$).

Анализ результатов Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA) показал, что выраженность когнитивных дисфункций в начале наблюдения по сумме баллов у пациентов группы III статистически значимо не отличалась от пациентов группы II по соответствующим подгруппам и составляла $24,6 \pm 2,4$, $22,3 \pm 2,3$ и $18,7 \pm 1,7$ баллов соответственно. За 2 года ведения пациентов по модифицированной методике удалось сохранить когнитивные функции, а у некоторых пациентов даже несколько их улучшить. Так, у пациентов с длительностью заболевания менее года средний балл увеличился на 2% ($p=0,87$) и превышал аналогичный показатель в группе I на 0,8% ($p=0,97$), в группе II – на 10,6% ($p=0,067$). У пациентов с длительностью заболевания 1-5 лет средний балл увеличился на 0,9% ($p=0,96$) и превышал аналогичный показатель в группе I на 9,2% ($p=0,071$), в группе II – на 24,3% ($p=0,033$). У пациентов с длительностью заболевания более 5 лет средний балл

увеличился на 2,7% ($p=0,69$) и превышал аналогичный показатель в группе I на 12,3% ($p=0,083$), в группе II – на 35,2% ($p=0,0014$).

Установлена корреляционная связь между тактикой ведения пациентов с суммарным баллом оценки по Монреальской шкале ($G=0,24$, $p=0,043$). При оценке по шкале MMSE большинство пациентов группы III, как и в группах I и II, набрали 28-30 баллов (39,7%), средний суммарный балл составлял $25,9 \pm 3,9$, что на 5,8% ниже ($p=0,12$), чем в группе I, и на 0,78% выше ($p=0,82$), чем в группе II; случаев тяжелой деменции не отмечалось, случаи деменции умеренной степени были единичными. При тестировании через 2 года наблюдений отмечалось снижение суммарного балла в группе I на 6,2% ($p=0,52$), в группе II – на 8,9% ($p=0,47$), в группе III – на 1,5% ($p=0,89$). Таким образом, в группе III на фоне модифицированной терапии снижение когнитивных функций было наименьшим, а суммарный балл по шкале MMSE был на 1,2% ниже ($p=0,72$), чем в группе I, и на 9% выше, чем в группе II ($p=0,081$).

Качество жизни пациентов исследуемых групп на протяжении двух лет наблюдения изучали с помощью опросника QOLIE-31. Установлено, что при первичном тестировании суммарный балл у пациентов в группе I был на 5,8% выше ($p=0,17$), чем у пациентов в группе II, и на 7,2% выше ($p=0,12$), чем в группе III. Через 2 года наблюдения при тестировании по опроснику QOLIE-31 в группах I и II отмечалось снижение как баллов по отдельным подшкалам, так и суммарного балла, более выраженное в группе II. В группе III, напротив, отмечался рост балльной оценки показателей.

В целом, результаты показали, что по большинству параметров пациенты расценивают свое качество жизни как удовлетворительное (среднее), ни по одному из параметров на протяжении двух лет наблюдения не было выставлено оценки «очень плохое» или «очень хорошее» качество жизни. Общий анализ результатов при первом тестировании показал, что примерно треть пациентов оценивают свое качество жизни как низкое, две трети – как среднее. При этом доля пациентов с оценкой «низкое» качество жизни в группах II и III была

выше по сравнению с группой I на 28,8 ($p=0,45$) и 40,6% ($p=0,28$), а с оценкой «среднее» качество жизни – ниже на 3,6 ($p=0,83$) и 8,6% ($p=0,59$) соответственно.

Через 2 года наблюдения результаты тестирования показали, что в группе I пациенты с оценкой «хорошее» качество жизни не изменилось, с оценкой «среднее» - снизилась на 4,1% ($p=0,80$), с оценкой «низкое» - выросла на 10,1% ($p=0,80$).

В целом, внедрение тактики ведения пациентов с эпилепсией и признаками краниocereбральной диспропорции, включавшей частые визиты к врачу, контроль внутричерепного давления и применение дегидратационной терапии, позволило снизить уровень тревоги и депрессии, повысить качество сна, нивелировать головную боль и тяжесть в голове по утрам и вздрагивания во время засыпания у пациентов с низким ликворокраниальным индексом, что позволило сохранить субъективную оценку уровня качества жизни у данной группы пациентов, а на фоне снижения частоты эпилептических приступов и улучшения когнитивных функций даже несколько повысить ее в отличие от группы лиц, получавших стандартную терапию.

ВЫВОДЫ

1. Низкие параметры физического развития головы и низкий ликворокраниальный индекс у пациентов с эпилепсией (окружность головы $52,4\pm 3,1$, и ЛКИ равный $1,0\pm 0,1$ ($p=0,028$)), свидетельствует о наличии синдрома краниocereбральной диспропорции у пациентов II и III групп. Битемпоральный размер черепа и ширина боковых желудочков и третьего желудочка позволяют оценить ликворокраниальный индекс по данным магнитно-резонансной томографии (патент № 2718295).

2. У пациентов молодого возраста с клиническими проявлениями краниocereбральной диспропорции, эпилепсия сопровождается более ранним дебютом заболевания (в группе II и III в возрасте – $21,9\pm 8,3$ года, в группе I - $26,7\pm 9,4$ ($p=0,039\%$)), более тяжелым течением заболевания (очень частые приступы у 17,4% во II и III группах, у 11,1% в I группе) и большим

клиническим полиморфизмом приступов (смешанные приступы у 40 % во II и III группах, у 33,3% в I группе), в связи с чем данные пациенты характеризуются более выраженными интеллектуально-мнестическими нарушениями (снижение памяти у 52,4% (во II и III группах на 10,7% чаще ($p=0,34$)); низким баллом по шкале MMSE (на 6,5% ниже, ($p=0,59$)), головной болью на 7% ($p=0,65$) и утомляемостью на 2,9%, ($p=0,98$) чаще и прогрессивным снижением качества жизни (по QOLIE-31 на 8,6% во II и III группах, на 2,8% в I группе ($p=0,78$)).

3. Индивидуальный алгоритм динамического наблюдения и лечения пациентов с низким ликворокраниальным индексом на фоне краниоцеребральной диспропорции и эпилепсией, заключается в применении методики «комплексной клинической оценки признаков внутричерепной гипертензии», которая выявила признаки повышения внутричерепного давления у 78,3%; динамическом наблюдении за уровнем внутричерепного давления и частотой приступов (2 визита в 3 месяца); регулярном приеме противоэпилептической терапии; своевременном назначении и коррекции дегидратационной терапии, что позволило повысить качество жизни на 9,2 %.

4. Разработанный алгоритм наблюдения и лечения позволил снизить частоту приступов у молодых лиц с очень частыми приступами на 50%, с частыми – на 35,9%. Нормализовать внутричерепное давление у 26,1%, снизить депрессивные расстройства на 12%, тревогу на 25%, повысить когнитивные возможности на 7,4%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Молодые пациенты с эпилепсией и признаками краниоцеребральной диспропорции нуждаются в динамическом наблюдении и своевременном назначении дегидратационной терапии, способствующей нормализации внутричерепного давления и снижению частоты приступов. Кроме того, своевременное снижение внутричерепного давления позволяет профилактировать развитие тяжелых когнитивных и интеллектуально-мнестических нарушений.

2. Пациентам с эпилепсией и признаками краниocereбральной диспропорции рекомендовано 1-2 визита в 1,5-3 месяца. При этом на каждой консультации специалиста необходимо оценивать внутричерепное давление и, в зависимости от имеющихся показателей корректировать терапию.

3. Терапия пациентов с эпилепсией и признаками краниocereбральной диспропорции должна включать проведение незамедлительно активной дегидратационной терапии сразу после возникновения единичного эпилептического приступа, серии приступов или эпилептического статуса для предотвращения запуска механизма отека мозга.

4. Дегидратационную терапию у пациентов с эпилепсией и признаками краниocereбральной диспропорции с низким ликворокраниальным индексом для нормализации внутричерепного давления необходимо проводить планово один раз в 3 месяца, а также незамедлительно при повторе приступов и/или признаков повышения внутричерепного давления в сравнении с индивидуальной нормой.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Стельмах Н.С.** Нейропсихологический статус больных с эпилепсией и клиническими проявлениями краниocereбральной диспропорции на фоне модифицированной терапии / Н.С. Стельмах, В.И. Ларькин, // Сибирский медицинский журнал. – 2018. – Т. 33, № 3 – С.78-85.
2. **Стельмах Н.С.** Качество жизни больных с эпилепсией и признаками краниocereбральной диспропорции на фоне стандартной и модифицированной терапии / Н.С. Стельмах, В.И. Ларькин, И.Н. Степанов, А.В. Ершов, В.Т. Долгих // Вестник СурГУ. Медицина. – 2018г. - №4 (38). –С.38-43.
3. **Стельмах Н.С.** Качество жизни пациентов с эпилепсией в зависимости от ликворо-краниального индекса / Н. С. Стельмах, В.И. Ларькин, А.Г.

Калиничев, А.В. Ершов // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2018. – Т. 15, № 6. – С.785-793.

4. **Стельмах Н.С. Особенности течения эпилепсии у больных с клиническими проявлениями краниocereбральной диспропорции с низким ликворокраниальным индексом / Н.С. Стельмах, В.И. Ларькин // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2018. – Т. 10, № 3. – С. 38-43; 6/3. ИФ-0.69.**
5. **Стельмах Н.С. Нейропсихологический статус пациентов с эпилепсией и клиническими проявлениями краниocereбральной диспропорции / Н.С. Стельмах, В.И. Ларькин // Эффективная фармакотерапия. Неврология. – 2019. – № 1 (4). – С. 6-12; 7/3,5. ИФ-0.448.**
6. **Стельмах Н.С. Влияние модифицированной терапии на течение эпилепсии у больных с низким ликворокраниальным индексом / Н.С. Стельмах, В.И. Ларькин // Журнал неврологии и психиатрии. – 2019. – Т. 119, № 5. – С. 28-32; 5/1,25. ИФ-0.77 (№512 из Перечня Российских изданий, индексируемых в международных реферативных базах данных PubMed, Scopus).**
7. Патент 2718295 Способ измерения ликворо-краниального индекса на основе математической модели. / Н. С. Стельмах, В. И., Ларькин – Заявл. 05.03.2019г.; зарегистрирован в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 01.04.2020г.

Список сокращений и условных обозначений

ВОЗ	–	Всемирная организация здравоохранения
ВР	–	степень вработываемости
ВЧД	–	внутричерепное давление
КЦД	–	краниocereбральная диспропорция
КЖ	–	качество жизни
КТ	–	компьютерная томография
ЛКИ	–	ликворокраниальный индекс
МРТ	–	магнитно-резонансная томография

ПУ	–	психическая устойчивость
УЗИ	–	ультразвуковое исследование
ЦНС	–	центральная нервная система
ЭР	–	эффективность работы
ЭЭГ	–	электроэнцефалография
CES-D	–	Center of Epidemiological studies of USA-Depression
ILAE	–	Международная противоэпилептическая лига
IQ	–	intelligence quotient
MMSE	–	Mini-Mental State Examination
SQS	–	sleep quality scale
QOLIE	–	Quality of Life in Epilepsy Inventory