

В работе представлены различные аспекты этиологии, патогенеза, клинические проявления и подходы к диагностике и лечению самых распространенных форм эпилепсии у взрослых - симптоматических и криптогенных парциальных эпилепсий. Книга представляет собой сборник законченных по смыслу глав, которые знакомят читателя с причинами и провокаторами эпилептических приступов (главы 1 и 2), клиническими особенностями различных форм парциальной эпилепсии (главы 3-7), а также такими актуальными вопросами эпилептологии, как посттравматическая эпилепсия (глава 8), репродуктивная функция у женщин с эпилепсией (глава 9), проблемы приверженности лечению (комплаентности) при эпилепсии (глава 10), а также оценке качества жизни при эпилепсии (глава 11)

Алексей Котов



Алексей Котов

В 1997 году поступил и в 2003 с отличием закончил лечебный факультет РГМУ им. Н.И. Пирогова (Москва). С 2003 года является сотрудником ГУ МОНКИ им. М.Ф. Владимирского, автор более 140 работ по неврологии, сфера научных интересов - эпилептология.

Алексей Котов

Актуальные вопросы эпилептологии

Записки практикующего эпилептолога

Актуальная эпилептология



9 783843 314664 978-3-8433-1466-4

 **LAMBERT**
Academic Publishing

Алексей Котов

Актуальные вопросы эпилептологии

Алексей Котов

**Актуальные вопросы
эпилептологии**

Записки практикующего эпилептолога

LAP LAMBERT Academic Publishing

Impressum / Выходные данные

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek: Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Alle in diesem Buch genannten Marken und Produktnamen unterliegen warenzeichen-, marken- oder patentrechtlichem Schutz bzw. sind Warenzeichen oder eingetragene Warenzeichen der jeweiligen Inhaber. Die Wiedergabe von Marken, Produktnamen, Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen u.s.w. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Библиографическая информация, изданная Немецкой Национальной Библиотекой. Немецкая Национальная Библиотека включает данную публикацию в Немецкий Книжный Каталог; с подробными библиографическими данными можно ознакомиться в Интернете по адресу <http://dnb.d-nb.de>.

Любые названия марок и брендов, упомянутые в этой книге, принадлежат торговой марке, бренду или запатентованы и являются брендами соответствующих правообладателей. Использование названий брендов, названий товаров, торговых марок, описаний товаров, общих имён, и т.д. даже без точного упоминания в этой работе не является основанием того, что данные названия можно считать незарегистрированными под каким-либо брендом и не защищены законом о брендах и их можно использовать всем без ограничений.

Coverbild / Изображение на обложке предоставлено: www.ingimage.com

Verlag / Издатель:

LAP LAMBERT Academic Publishing

ist ein Imprint der / является торговой маркой

AV Akademikerverlag GmbH & Co. KG

Heinrich-Böcking-Str. 6-8, 66121 Saarbrücken, Deutschland / Германия

Email / электронная почта: info@lap-publishing.com

Herstellung: siehe letzte Seite /

Напечатано: см. последнюю страницу

ISBN: 978-3-8433-1466-4

Copyright / АВТОРСКОЕ ПРАВО © 2011 AV Akademikerverlag GmbH & Co. KG

Alle Rechte vorbehalten. / Все права защищены. Saarbrücken 2011

Содержание

Введение	5
Инициальное повреждение	7
Провокаторы эпилептических приступов	13
Лобные эпилепсии	22
Височные эпилепсии	31
Теменные эпилепсии	41
Затылочные эпилепсии	49
Нелокализованные парциальные эпилепсии	57
Посттравматическая эпилепсия	68
Эпилепсия у женщин репродуктивного возраста	75
Комплаентность	80
Качество жизни при эпилепсии	85
Заключение	95
Список литературы	109

Список сокращений

АДНЛЭ – аутосомно-доминантная ночная лобная эпилепсия
АМТ – альтернативная монотерапия
АТП – асимметричные тонические приступы
АЭП – антиэпилептический(ие) препарат(ы)
ВГСП – вторично генерализованный(ые) судорожный(ые) приступ(ы)
ВПА – вальпроаты
ВЭ – височная эпилепсия
ГДЗ – гередодегенеративные заболевания
ГИП – гипоксически-ишемические повреждения (головного мозга)
ГП – гиперкинетические приступы
ГРГ – гонадотропный рилизинг гормон
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
ЛГ – лютеинизирующий гормон
ГС – гиппокампальный склероз
ДТ – дуотерапия
ЗЭ – затылочная эпилепсия
ИГЭ – идиопатическая генерализованная эпилепсия
ИНТ - интоксикации
ИП – инициальное повреждение (от англ. initial precipitating injury)
КБЗ – карбамазепин
КЖ – качество жизни
КПЭ – криптогенная парциальная эпилепсия
КЭ – катамениальная эпилепсия
ЛА – лобные абсансы
ЛВЭ – латеральная височная эпилепсия
ЛЕВ – леветирацетам
ЛП – латентный период
ЛПУ – лечебно-профилактическое(ие) учреждение(ия)
ЛТГ – ламотриджин
ЛЭ – лобная эпилепсия
МВЭ – мезиальная височная эпилепсия
МО – Московская Область

МОНИКИ – Московский Областной Научно-Исследовательский Клинический Институт
МПЭЛ (ILAE) – международная противэпилептическая лига
МРТ – магнитно-резонансная томография
МЦ – менструальный цикл
МЭГ – магнитоэнцефалография
НИ - нейроинфекции
НЛЭ – эпилепсия с неустановленной локализацией эпилептического очага
НТР – нетерминальная ремиссия
ОКЗ - окскарбазепин
ОП – опухоли (головного мозга)
ОПП – оперкулярные приступы
ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ПГСР – первично генерализованный(ые) судорожный(ые) приступ(ы)
ПДМЗ – приступы из дополнительной моторной зоны
ПП – парциальный(ые) приступ(ы)
ПЭ – парциальная(ые) эпилепсия(ии)
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
РКТ – рентгеновская компьютерная томография
СЗКЖ – связанное со здоровьем качество жизни
СП – сосудистые поражения (головного мозга)
СПКЯ – синдром поликистозных яичников
СПЭ – симптоматическая парциальная эпилепсия
ТА - типичные абсансы
ТПМ – топирамат
ТЭ – теменная эпилепсия
ФКМ – фокальные клонические моторные (приступы)
фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография
ФС – фебрильные судороги
ФУВ – факультет усовершенствования врачей
ЦНС – центральная нервная система
ЧМТ – черепно-мозговая травма
ЧМТ без СД - черепно-мозговая травма без структурного дефекта (головного мозга)
ЧМТ со СД – черепно-мозговая травма со структурным дефектом (головного мозга)

Э – эпилепсия(ии)

ЭА – эпилептиформная активность

ЭС – эпилептический статус

ЭЭГ – электроэнцефалография

ЮМЭ – ювенильная миоклоническая эпилепсия

Введение

Эпилепсия – самое частое тяжелое нарушение деятельности головного мозга во всех странах и, вероятно, наиболее распространенное из всех медицинских расстройств в мире.

Заболеваемость эпилепсией, высокая у детей младшего возраста, снижается у взрослых и вновь увеличивается в пожилом и старческом возрасте, составляя в среднем для стран Запада от 30 до 70 на 100000 населения в год. После второго десятилетия жизни в подавляющем большинстве случаев причиной эпилепсии служат структурные изменения головного мозга, выявляемые (симптоматические эпилепсии) или не выявляемые (криптогенные эпилепсии) при помощи инструментального исследования. Удельный вес последних неуклонно увеличивается с возрастом и уже на 3-4 десятилетия жизни диагноз симптоматической (СПЭ) или криптогенной (КПЭ) парциальной эпилепсии устанавливается практически всем больным с дебютом эпилептических приступов. Данные о распространенности эпилепсии варьируют в широких пределах, что, очевидно, связано с различной методикой проведения эпидемиологических исследований. Средняя распространенность эпилепсии в США и странах Западной Европы составляет от 3 до 7 на 1000 населения.

Основными причинами развития СПЭ и КПЭ служат приобретенные вследствие травм, воспалительных и сосудистых заболеваний, опухолей и других, в ряде случаев неизвестных причин повреждения мозга. Многие пациенты отмечают, что приступы может спровоцировать стресс, недосыпание, прием алкоголя и другие факторы. Нередко у пациентов с СПЭ и КПЭ отягощен семейный анамнез по эпилепсии, что косвенно свидетельствует о генетически детерминированной предрасположенности к развитию заболевания. Таким образом, для возникновения СПЭ или КПЭ очевидно необходимо сочетание генетических, предрасполагающих (повреждение головного мозга, или *initial precipitating injury* в англоязычной медицинской литературе) и провоцирующих факторов.

После инициального повреждения следует обычно латентный период, длительность которого варьирует в широких пределах. В это время в головном мозге идет процесс эпилептогенеза. Несмотря на многочисленные исследования экспериментальных животных и патоморфологического материала от больных, подвергнутых оперативному лечению по поводу резистентной эпилепсии, этапы и закономерности этого процесса остаются по-прежнему недостаточно изученными. Очевидно, длительность латентного периода зависит от возраста на момент повреждения, а также характера последнего.

Характерным для СПЭ и КПЭ является сочетание парциальных и вторично генерализованных приступов, что в типичных случаях делает диагноз весьма очевидным. Тем не менее, топическая локализация очага эпилепсии в коре головного мозга представляет

собой сложную задачу, особенно при неинформативности или противоречивости данных инструментального исследования. Традиционно пессимистический взгляд на возможность избавления больных эпилепсией от приступов начал меняться во второй половине XX века, когда, благодаря разработке целого ряда новых и эффективных антиэпилептических препаратов (АЭП), был совершен прорыв в лечении этого серьезного недуга. В настоящее время, согласно авторитетным данным М. Brodie и Р. Kwan (2001), пациенты с вновь диагностированной эпилепсией достигают ремиссии на первом или втором АЭП примерно в 60% случаев, оставшиеся 40% имеют высокий риск развития резистентной эпилепсии [105]. Однако в ряде случаев за полное излечение эпилепсии принимается временное прекращение приступов – нетерминальная ремиссия (НТР). Распространенность НТР при СПЭ и КПЭ у взрослых не изучена, очевидно, в ряде случаев она может служить причиной ошибок в тактике ведения больных и анализе результатов лечения.

Одним из факторов, определяющих успех лечения, является выполнение пациентом предписаний врача. При эпилепсии число некомплаентных пациентов может составлять 30-40%.

Когнитивные и поведенческие расстройства, сопутствующие диагнозу эпилепсии, социальные ограничения, а также побочные эффекты антиэпилептических препаратов (АЭП) служат причиной существенного снижения качества жизни и нередко доставляют пациентам куда большие страдания, чем редкие или легко протекающие приступы.

Последние десятилетия XX и начало XXI века ознаменовались бурным развитием эпилептологии. Были описаны новые эпилептические синдромы, стремительно совершенствуются методы структурной и функциональной нейровизуализации, что позволило, в первую очередь, с большей эффективностью отбирать пациентов для хирургического лечения эпилепсии, в стадии клинических и преклинических испытаний находятся десятки новых АЭП.

Тем не менее, проблема помощи взрослым больным с СПЭ и КПЭ далека от своего решения. Причинами этому служат недостаточная информативность диагностических методов, низкая эффективность используемых АЭП, недостаточное внимание к клиническим особенностям приступов, качеству жизни и эффективности социальной и медицинской реабилитации больных эпилепсией. Наша работа будет посвящена различным аспектам диагностики, лечения и прогноза СПЭ и КПЭ у взрослых.

1. Инициальное повреждение

Введение. Развитие симптоматических форм парциальной эпилепсии (Э), составляющих большую часть всех эпилептических синдромов у взрослых, объясняется резидуальным или процессуальным поражением головного мозга с развитием структурного и/или функционального его дефекта. За исключением генетически детерминированных нарушений метаболизма и нейрональной миграции, причиной симптоматической Э служит вызванное внешним воздействием повреждение головного мозга (initial precipitating injury в англоязычной медицинской литературе). В смысловом переводе на русский этот термин может звучать как «инициальное (начальное) повреждение (мозга), обуславливающее развитие эпилепсии» (далее – инициальное повреждение (ИП)). Под ним понимается любое повреждающее воздействие, проявляющееся неврологической симптоматикой [28]. К основным причинам ИП в популяции относятся травмы, сосудистые поражения, нейроинфекции, интоксикации, опухоли мозга, эпилептический статус.

Целью нашего исследования было изучение клинических особенностей, эффективности лечения и прогноза у пациентов с симптоматической парциальной Э, развившейся вследствие ИП.

Материалы и методы. Среди 793 пациентов с Э, обратившихся за специализированной помощью, был выявлен 151 больной с симптоматической Э, развившейся вследствие ИП, 89 мужчин и 62 женщины в возрасте от 16 до 69 лет. В исследование не были включены лица с генетически детерминированными нарушениями метаболизма и аномалиями развития мозга или нарушениями нейрональной миграции, служащими причиной развития заболевания. Возраст ИП варьировал от первого дня жизни до 55 лет, длительность латентного периода (ЛП) (промежутка времени между ИП и первым эпилептическим приступом) составляла от нескольких суток до 40 лет, длительность активной эпилепсии - от 1 года до 43 лет. Обследование включало клинический и неврологический осмотр, рутинную ЭЭГ и/или ЭЭГ-видеомониторинг, МРТ головного мозга, лабораторные анализы. Срок катамнестического наблюдения варьировал от 6 месяцев до 5 лет (в среднем 3 года). Всем пациентам была назначена впервые или подвергнута коррекции текущая терапия антиэпилептическими препаратами (АЭП). Частота приступов оценивалась при помощи дневников приступов, самостоятельно заполняемых больными. Ремиссия была констатирована при полном отсутствии приступов за все время катамнестического наблюдения, улучшение – при снижении частоты приступов на 50% и более, в остальных случаях терапия расценивалась как неэффективная.

Результаты. Среди обследованных больных самой частой причиной ИП была черепно-мозговая травма (ЧМТ) (73; 48,3%). В данной группе были выделены пациенты, у которых травма привела к возникновению структурного дефекта головного мозга, объективизированного при помощи МРТ (45; 29,8%) (ЧМТ со СД), отсутствие патологии при нейровизуализации констатировали у 28 больных (18,5%) (ЧМТ без СД). Реже встречались сосудистые поражения (СП) (17; 11,3%), нейроинфекции (НИ) (21; 13,9%), гипоксически-ишемические перинатальные повреждения (ГИП) (18; 11,9%), опухоли мозга (Оп) (9; 6%), фебрильные судороги (ФС) (6; 4%), интоксикации (Инт) (6; 4%) и гередео-дегенеративные заболевания (ГДЗ) (1; 0,7%).

По локализации эпилептогенного очага больные разделялись на страдающих височной Э (53; 35,1%), лобной (25; 16,6%), теменной (5; 3,3%) и затылочной (3; 2%). У 65 (43%) пациентов локализация очага Э не была установлена вследствие отсутствия патологических изменений по данным ЭЭГ и МРТ или их противоречия клинике приступов.

Резидуальное повреждение головного мозга было диагностировано у 130 (86%) больных, у 21 (14%) патологический процесс носил характер процессуального.

Длительность ЛП у обследованных имела отрицательную корреляционную связь с временем ИП ($r = -0,36$, $p < 0,01$). Высокая частота приступов коррелировала с отсутствием эффекта от проводимого лечения ($r = 0,27$, $p < 0,01$).

Достоверного влияния на результаты терапии таких параметров, как возраст ИП, возраст начала заболевания, длительность ЛП, длительность заболевания, тип приступов (фокальные, генерализованные или их сочетание), данные ЭЭГ (наличие/отсутствие эпилептиформной активности), результаты МРТ (наличие/отсутствие структурного повреждения головного мозга), тип ИП (резидуальное или процессуальное) выявлено не было.

Анализ средней длительности ЛП среди пациентов с разным характером ИП позволил выявить 3 группы: с коротким, средним и длительным ЛП, различия между группами были статистически достоверными ($p < 0,05$). В анализ не были включены пациенты с Оп, ГДЗ и Инт из-за невозможности определения у них точного времени ИП, а, следовательно, и длительности ЛП. (табл. 1.1).

Полученные данные согласуются с заключением об обратной пропорциональности возраста ИП и длительности ЛП: при ГИП и ФС, характерных для младенческого и детского возраста соответственно, ЛП был максимальным, при СП, более типичных для лиц среднего и пожилого возраста – минимальным.

Таблица 1.1.

Длительность ЛП в зависимости от характера ИП

Группы	Короткий ЛП		Средний ЛП			Длительный ЛП	
	p<0,05		p<0,05				
Достоверность различий							
Характер ИП	СП	НИ	ЧМТ СД	без СД	ЧМТ со СД	ГИП	ФС
Средняя длительность ЛП (годы)	0,75	2,2	5,3		6,1	8,2	12,2
Количество больных	17	21	28		45	18	6

Эффективность лечения также различалась в зависимости от характера ИП (табл. 1.2).

Таблица 1.2.

Эффективность лечения в зависимости от характера ИП

	НИ	ЧМТ	Оп	СП	ГИП
Ремиссия	5,3%	26,1%	44,4%	47,1%	61,1%
Улучшение	31,6%	39,1%	44,4%	23,5%	16,7%
Нет эффекта	63,1%	34,8%	11,2%	29,4%	22,2%

Частота достижения ремиссии при НИ была достоверно ($p<0,001$) ниже, чем у пациентов с ЧМТ (в эту группу были включены больные как с наличием, так и с отсутствием структурного дефекта по результатам нейровизуализации) и Оп, которые, в свою очередь, отличались меньшей эффективностью лечения, чем лица с ГИП ($p<0,001$). Пациенты с ФС, Инт и ГДЗ не были включены в анализ из-за малого числа наблюдений. Полученные данные свидетельствуют о существенном влиянии характера ИП на эффективность лечения: НИ ассоциировались с наихудшим ответом на терапию, в то время как СП и ГИП отличались относительно благоприятным прогнозом.

Частота приступов также зависела от характера ИП (табл. 1.3).

Таблица 1.3.

Частота приступов в зависимости от характера ИП

Частота приступов \ Тип ИП	ЧМТ без СД	ЧМТ со СД	ГИП	НИ	СП
Редкие (реже 1 в мес)	21,4%	25%	22,2%	4,8%	41,2%
Средние (чаще 1 в мес)	60,7%	54,5%	50%	51,7%	52,9%
Частые (ежедневные)	17,9%	20,5%	27,8%	38,1%	5,9%

Пациенты с ФС, Оп и Инт не анализировались из-за недостаточного количества наблюдений. НИ по сравнению с СП достоверно чаще ассоциировались с высокой частотой приступов

($p < 0,05$), напротив, различия в частоте приступов между пациентами с ЧМТ без СД и ЧМТ со СД не были достоверными ($p > 0,05$).

Обсуждение. Полученные нами результаты позволяют сделать ряд выводов:

- Раннее ИП ассоциируется с более длительным ЛП. Это согласуется с данными В. Swartz и соавт. (2006), которые, изучив материал от 200 пациентов с мезиальной височной эпилепсией (МВЭ), подвергнутых оперативному лечению, делают вывод, что травма может быть единственной причиной развития данной формы Э у взрослых, причем длительность ЛП при этом обратно пропорциональна возрасту на момент травмы [163]. В нашем исследовании ЛП был максимальным у пациентов с ФС. В настоящее время отсутствует единая точка зрения на взаимосвязь ФС и МВЭ. По нашему мнению, наиболее вероятной представляется гипотеза, что ФС в детском возрасте являются спровоцированными эпилептическими приступами, морфологической причиной которых служат структурные повреждения гиппокампа, полученные вследствие ИП. После длительного латентного периода, продолжающегося нередко более 10 лет, заболевание реализуется уже афебрильными приступами в рамках МВЭ. Процессы, происходящие во время ЛП не могут быть изучены у людей в силу отсутствия в этот период приступов, а следовательно и показаний к оперативному лечению [112]. Возможно, длительность ЛП при ИП, полученных в детском возрасте, обусловлена большими возможностями для компенсации в этот период, характеризующийся пиком синаптогенеза и развитием дендритного дерева [91].

- Каждому типу ИП соответствует «своя» длительность ЛП, «своя» частота приступов и «своя» эффективность лечения. В нашем исследовании НИ ассоциировались с коротким ЛП, высокой частотой приступов и низкой эффективностью медикаментозной терапии. А. Hjalmarsson и соавт. (2007) указывают на различную длительность ЛП в зависимости от типа НИ: при энцефалите эпилепсия присоединялась в среднем через 0,9 лет после начала заболевания, при менингите – через 5,9 лет [85]. По данным А. Donaire и соавт. (2007), у пациентов, перенесших менингит и/или энцефалит при обследовании в 9 случаях из 12 выявлялась двусторонняя гиппокампальная атрофия, что отличало этих больных от лиц с ФС, у которых в 11 случаях из 14 определялась односторонняя атрофия гиппокампа [56]. Е. Varry (2001) и R. D'Ambrosio и соавт. (2005) описывают эволюцию посттравматической эпилепсии из неокортикальной в типичную МВЭ как у людей, так и у экспериментальных животных [17,53]. «Темпорализацию» симптоматической неокортикальной эпилепсии, развившейся у пациентов с артерио-венозными мальформациями, описывают и Н. Yeh и М. Privitera (1991) [192]. Можно предположить, что в нашем исследовании у пациентов, перенесших НИ, высокая частота приступов и резистентность заболевания обусловлены

развитием двусторонней гиппокампальной атрофии. Это подтверждается и тем, что у 18 больных с НИ из 21 эпилепсия была височной или нелокализованной. A. Donaire и соавт. (2007), отмечают, что двусторонняя гиппокампальная атрофия с трудом выявляется при визуальном анализе МРТ и требует проведения волнометрического МРТ-исследования височных долей мозга [56].

В то же время лица с СП, также характеризующимися коротким ЛПИ, отличались достоверно меньшей частотой приступов и лучшим ответом на терапию, несмотря на процессуальный характер поражения головного мозга у ряда таких больных (при дисциркуляторной энцефалопатии).

- Пациенты с наличием или отсутствием структурного поражения головного мозга, возникшего вследствие ЧМТ, существенно не отличаются друг от друга по таким параметрам, как длительность ЛПИ, частота приступов и эффективность медикаментозной терапии. Посттравматические изменения наиболее полно были изучены у пациентов с МВЭ. Так, B. Swartz и соавт (2006) указывают, что травма может быть единственной причиной МВЭ у людей, причем длительность ЛПИ среди обследованных составляла 2 года [163]. W.T. Blume (2007) заключает, что травма может как сразу приводить к потере нейронов в мезиальных структурах височной доли, так и фокальным посттравматическим приступам в других зонах коры, которые неизвестным пока образом ведут к потере нейронов гиппокампа и провоцируют височные приступы, что согласуется с приведенными выше данными других авторов [27]. В нашем исследовании у пациентов с посттравматической эпилепсией височная Э диагностировалась у 29 (39,7%), лобная – у 16 (21,9%), теменная – у 1 (1,4%), затылочная – у 1 (1,4%), Э с неустановленной локализацией – у 26 (35,6%). Можно предположить, что гетерогенность обследованных нами больных объясняет большую длительность ЛПИ по сравнению с данными B. Swartz и соавт., изучавших только больных с МВЭ.

Эпидемиология посттравматической эпилепсии (ПТЭ) в популяции была подробно изучена среди жителей Рочестера (Миннесота, США) W. Hauser и соавт. (1993). Согласно их данным, риск развития посттравматической эпилепсии после легкой ЧМТ (потеря сознания менее 30 минут) не отличается от среднего в популяции, при ЧМТ средней тяжести (от 30 минут до 24 часов) – риск развития эпилепсии максимален в течение первых 2 лет после травмы, снижаясь до среднестатистического уровня через 5 лет. При тяжелой ЧМТ с переломами костей черепа и образованием внутримозговых гематом, огнестрельными ранениями – риск эпилепсии остается высоким в течение всего времени наблюдения [77]. Очевидно, отличие полученных нами данных от приведенных выше объясняется другими критериями разделения пациентов, перенесших ЧМТ, на группы – по наличию структурных изменений

головного мозга при нейровизуализации. Можно предположить, что ряд пациентов с ЧМТ получили ложнонегативное заключение об отсутствии патологии на МРТ. Так, по данным J. Von Oertzen и соавт. (2002), около 60% больных с резистентной Э получают ложноотрицательные заключения, что связано с недостаточной подготовкой врачей-интерпретаторов МРТ в области эпилептологии [175].

Заключение. Таким образом, в нашем исследовании выявлено влияние времени и характера ИП на длительность ЛП, частоту приступов и эффективность лечения симптоматических парциальных эпилепсий. Не вызывает сомнения, что по мере совершенствования диагностических методик, в первую очередь структурной и функциональной нейровизуализации, а также увеличения количества знаний о патогенезе симптоматической эпилепсии, концепция инициального повреждения и формирования эпилептической системы получит дальнейшее плодотворное развитие.

2. Провокаторы эпилептических приступов

Введение. Описание фокальных эпилептических приступов встречается в трудах античного философа Герофила и отца медицины Гиппократата. В своем трактате «О священной болезни» последний объяснял предрасположенность к эпилепсии особой «мокротистой» конституцией, а непосредственной причиной приступов был, по его мнению, прорыв мокроты в сосуды мозга, создающий препятствие кровотоку. Роль провоцирующих факторов в развитии эпилептического приступа отмечал F. Dreifuss (1990), писавший: «причина, по которой человек, являющийся эпилептиком, не страдает все время от приступов, заключается в том, что необходимая и достаточная для реализации конкретного приступа провокация носит интермиттирующий характер и нередко является результатом совпадения различных обстоятельств» [57].

Под провокаторами приступов понимаются события, которые предшествуют эпилептическому припадку и рассматриваются пациентом и врачом как возможное объяснение того, почему приступ случился после того, как эти события произошли, а не раньше и не позже.

Спровоцированные приступы могут происходить у лиц с и без эпилепсии. В последнем случае припадки могут быть проявлением системных расстройств или непосредственного повреждения мозга. Подобные состояния называются по предложению Международной Противозэпилептической Лиги (ILAE) «острыми симптоматическими» или «ситуационно-обусловленными» приступами.

Провокаторы приступов у больных эпилепсией можно разделить на индуцирующие и триггерные факторы. Индуцирующие факторы – это внешние и внутренние причины, ведущие к транзиторному снижению порога возбудимости клеток головного мозга («порога приступов»). К данной группе относится более 40 различных событий, описанных в литературе [5].

Триггерными факторами являются специфические стимулы. Приступы, возникшие в результате воздействия этих стимулов, называются рефлекторными приступами, а синдромы – рефлекторными эпилепсиями.

Знания о провокаторах приступов имеют большое практическое значение. От 53% до 92% пациентов сообщают об одном или нескольких факторах, способных вызвать приступы [52,122,158,165]. Наиболее часто провокаторы приступов встречаются у пациентов с активно текущей и/или труднокурабельной эпилепсией, а также при ряде определенных

эпилептических синдромов, например – идиопатических генерализованных эпилепсиях с миоклоническими приступами [20,52,66].

Нередко пациенты упоминают сразу о нескольких факторах, спровоцировавших, по их мнению, какой-либо приступ. Это создает дополнительные сложности для врача, которому необходимо определить, что из перечисленного могло в действительности послужить причиной развития (или облегчить развитие) приступа, а также оценить «удельный вес» каждого из перечисленных факторов в провокации припадка.

Несмотря на бурное развитие эпилептологии в последние десятилетия, существуют лишь единичные исследования, посвященные провокаторам приступов при конкретных эпилептических синдромах. Так, стресс, депривация сна и менструация часто вызывают приступы при идиопатических генерализованных эпилепсиях [20,52].

Для реализации припадков в рамках криптогенных (КПЭ) и симптоматических (СПЭ) парциальных эпилепсий необходимо сочетание генетической предрасположенности, эпилептогенного повреждения мозга и провоцирующих факторов. На фоне активного изучения этиологии и патогенеза КПЭ и СПЭ провокаторам приступов при данных эпилептических синдромах традиционно уделяется меньше внимания.

Целью нашей работы было выявление и анализ факторов, провоцирующих приступы у взрослых пациентов с КПЭ и СПЭ.

Материалы и методы. Среди 536 пациентов с КПЭ и СПЭ был выявлен 81 больной, 32 мужчины и 49 женщин в возрасте от 18 до 66 лет, сообщившие во время беседы с врачом о факторах, которые, по их мнению, могли или могут спровоцировать у них эпилептические приступы.

Возраст дебюта заболевания среди включенных в исследование варьировал от первых дней жизни до 50 лет, длительность активной эпилепсии - от 1 года до 42 лет. Обследование включало клинический и неврологический осмотр, рутинную ЭЭГ и/или ЭЭГ-видеомониторинг, МРТ головного мозга, лабораторные анализы. Всем пациентам была назначена впервые или подвергнута коррекции текущая терапия антиэпилептическими препаратами (АЭП). Катамнез сроком от 1 года до 5 лет (в среднем 3 года) был отслежен у 67 больных.

Результаты и обсуждение. Начало заболевания после воздействия провоцирующего фактора отмечали 30 больных (37%) (табл.2.1). Наиболее частым провокатором приступов в дебюте заболевания было острое инфекционное заболевание, сопровождающееся повышением температуры тела (лихорадка), отмечавшееся как изолированно, так и в сочетании с другими факторами у 11 (13,6%) пациентов.

Таблица 2.1.

Провокаторы приступов в дебюте заболевания

Провоцирующий фактор	Количество больных (%)
Лихорадка	9 (11,1%)
Употребление алкоголя	3 (3,7%)
Беременность	3 (3,7%)
Роды	2 (2,5%)
Менархе	1 (1,2%)
Стресс	1 (1,2%)
Снегопад	1 (1,2%)
Легкая ЧМТ	1 (1,2%)
Перенесенная инфекция	1 (1,2%)
Работа на компьютере	1 (1,2%)
Сочетание нескольких провоцирующих факторов	7 (8,7%)
Всего	30 (37%)

Среди больных этой группы у 6 (7,4%) начало спровоцированных лихорадкой судорог отмечалось в первые 3 года жизни, соответствуя критериям диагноза фебрильных приступов (ФП). Однако в дальнейшем у всех пациентов произошла трансформация заболевания в фокальную эпилепсию с афебрильными приступами (мезиальную височную эпилепсию (МВЭ) в 5 случаях из 6). Вопрос о взаимосвязи ФП и МВЭ до настоящего времени остается дискуссионным [37,38,60,65,125]. По нашему мнению, атипичные ФП в анамнезе у лиц с МВЭ следует считать спровоцированными лихорадкой эпилептическими приступами, с которых дебютирует данная форма заболевания, превращаясь, после длительного латентного периода, в резистентную фокальную эпилепсию с афебрильными приступами.

С употреблением алкоголя (изолированно или в сочетании с другими факторами) возникновение приступов связывали 4 (4,9%) пациентов. Непосредственные и хронические эффекты, оказываемые алкоголем на ЦНС многочисленны и нередко разнонаправлены [18]. Общеизвестно, что алкогольные напитки часто вызывают приступы у взрослых с эпилепсией. По данным К. Nakken и соавт. (2005), употребление спиртного было четвертым по частоте провокатором приступов, упоминаемым 5,7% пациентов [122]. Очевидно, что негативное влияние алкоголя на приступы недооценивается многими больными. Употребление спиртных напитков нередко ассоциируется с некомплаентностью и депривацией сна. В то же время имеются экспериментальные данные, что регулярный прием небольших доз алкоголя снижает частоту возникновения приступов [80]. По данным R. Mattson (1991), прием небольших доз алкоголя не провоцирует приступы и даже подавляет эпилептиформную активность на ЭЭГ [115]. Злоупотребление спиртным может

сопровождаться возникновением приступов в двух ситуациях. С одной стороны, приступы у хронических алкоголиков с или без эпилепсии могут быть спровоцированы запоями, или, еще чаще, их прекращением. С другой стороны, алкогольные эксцессы могут послужить провокатором приступов у больных, не имеющих пристрастия к спиртному. Приступы происходят обычно в период резкого падения концентрации алкоголя в крови, особенно когда его чрезмерное употребление сопровождается недосыпанием [18,115]. Среди 4 обследованных пациентов у 2 не отмечалось пристрастия к спиртному. В дальнейшем у обоих пациентов продолжали персистировать спонтанные приступы. Очевидно, в данном случае алкогольный эксцесс послужил толчком к началу приступов в рамках КПЭ. Двое других пациентов, периодически употребляющие спиртные напитки, и в дальнейшем страдали исключительно от спровоцированных алкоголем приступов, и алкоголь в данном случае выступал, очевидно, как триггерный фактор.

Провокаторы приступов во время активной фазы заболевания отмечались у 56 (69,1%) пациентов (табл. 2.2).

Таблица 2.2.

Провокаторы приступов во время активной фазы заболевания

Провоцирующий фактор	Количество больных (%)
Снижение дозы/отмена препарата	16 (19,8%)
Менструация	12 (14,8%)
Депривация сна/недосыпание	5 (6,2%)
Употребление алкоголя	5 (6,2%)
Беременность	2 (2,5%)
Наркоз	2 (2,5%)
Смена АЭП на аналогичный препарат другой фирмы	2 (2,5%)
Прием сопутствующей терапии	1 (1,2%)
Прием АЭП	1 (1,2%)
Просмотр телевизора	1 (1,2%)
Снегопад	1 (1,2%)
Сочетание нескольких факторов	8 (9,9%)
Всего	56 (69,1%)

Наиболее распространенным провоцирующим фактором у пациентов данной группы было снижение дозы или отмена препарата – у 18 (22,2%) пациентов (из них у 2 в сочетании с другими факторами). Вопреки мнению некоторых пациентов, пропуск одной или двух доз препарата редко вызывает приступы. В то же время, если больные решают, что они вылечились и прекращают прием препарата, риск возникновения приступов становится очень высоким вследствие длительности перерыва в приеме лекарства. Возникновение припадков в такой ситуации объясняют два механизма. Во-первых, приступы могут отражать

закономерности течения фармако-зависимой эпилепсии. Они происходят через определенный промежуток времени после прекращения приема АЭП, длительность зависит от эпилептического синдрома и химического строения принимаемого препарата. Как правило, наблюдается изолированный приступ, однако в случае тяжелого течения заболевания не исключен риск развития эпилептического статуса. Во-вторых, приступы, обусловленные прекращением приема препарата, характерны для отмены барбитуратов и бензодиазепинов, и могут наблюдаться, в том числе и у лиц без эпилепсии. В этом случае наиболее характерными являются генерализованные приступы, происходящие через короткий промежуток времени после отмены препарата. В нашем исследовании отмена АЭП провоцировала приступы у 11 (13,6%) пациентов, снижение дозы – у 4 (4,9%), однократный пропуск АЭП – у 3 (3,7%).

У 2 больных, получавших барбитураты, рецидив приступов в обоих случаях отмечался при попытке постепенного снижения дозы препарата.

Считается, что от трети до половины пациентов, длительно получающих медикаментозную терапию, принимают лекарства не так, как это было предписано врачом. В исследовании, проведенном J. Тап и соавт. (2005), некомплаентность была самым частым потенциально предотвратимым провокатором приступов (45%), а второе место по значимости занимала терапия заведомо недостаточными дозами АЭП (даже при условии комплаентности) [165]. В нашем исследовании наиболее частым провокатором приступов была необоснованная отмена лечения. У лиц, получавших барбитураты, приступы возникали даже при постепенном снижении дозы медикамента, что иллюстрирует многократно описанный в литературе «феномен отдачи», заключающийся в возникновении/учащении приступов при попытке отмены препаратов этого класса.

Менструацию как провокатор приступов во время активной фазы заболевания описывали 16 (19,8%) больных (из них 4 – в сочетании с другими факторами). Под катамениальной эпилепсией понимается такая форма заболевания, когда не менее 75% приступов в месяц происходят в период, начинающийся за 3 дня до менструации и заканчивающийся через 4 дня после ее окончания [123]. Не смотря на то, что катамениальная эпилепсия в чистом виде встречается нечасто, от 10% до 70% женщин отмечают взаимосвязь приступов с менструальным циклом [139]. При этом многие из них отмечают учащение приступов в перименструальный период. А. Herzog и соавт. (1997) было описано 3 типа катамениальной эпилепсии: перименструальная, периовуляторная и катамениальные приступы, связанные с неадекватностью лютеиновой фазы [82]. Не вызывает сомнения, что циклические изменения уровня эстрогенов (проконвульсантов) и прогестерона (антиконвульсанта) играют важную

роль в патогенезе приступов при катамениальной эпилепсии, наряду с колебаниями плазменной концентрации АЭП в разные фазы менструального цикла. Беременность сама по себе мало влияет на частоту приступов. Основными причинами учащения приступов в этот период являются резкая отмена АЭП и некомплаентность. Частота различных провокаторов приступов в зависимости от пола обследуемых приведена в табл. 2.3 и 2.4.

Таблица 2.3.

Провокаторы приступов у женщин (за все время наблюдения) (n=49, 100%)

Провоцирующий фактор	Количество больных (%)
Менструация	17 (34,7%)
Снижение дозы/отмена препарата	8 (16,3%)
Гипертермия	5 (10,2%)
Беременность	5 (10,2%)
Роды	5 (10,2%)
Смена АЭП на аналогичный препарат другой фирмы	3 (6,1%)
Прием сопутствующих препаратов	3 (6,1%)
Депривация сна/недосыпание	3 (6,1%)
Стресс	2 (4,1%)
Употребление алкоголя	1 (2,0%)
Прием АЭП	1 (2,0%)
Наркоз	1 (2,0%)
Работа на компьютере	1 (2,0%)
Просмотр телевизора	1 (2,0%)
Снегопад	1 (2,0%)
Прививка	1 (2,0%)
Всего	49 (100%)

В нашем исследовании о приступах (как в дебюте, так и во время активной фазы заболевания), возможно связанных с гормональными изменениями в женской половой сфере, сообщили 26 пациенток из 49 (53,1%). Помимо менструации, 5 (10,2%) пациенток связывали приступы с беременностью, 5 (10,2%) – с родами. Очевидно, что помимо беременности и родов как таковых, следует учитывать и другие провоцирующие факторы, активно не сообщаемые больными: стресс, недосыпание, прием сопутствующих препаратов (обезболивающих, стимуляторов родовой деятельности), потенциально способных снижать «порог приступов».

У мужчин распространенность различных провокаторов приступов существенно отличалась от женщин (табл. 2.4).

Таблица 2.4.

Провокаторы приступов у мужчин (за все время наблюдения) (n=32, 100%)

Провоцирующий фактор	Количество больных (%)
Снижение дозы/отмена препарата	11 (34,4%)
Употребление алкоголя	8 (25%)
Гипертермия	7 (21,9%)
Депривация сна/недосыпание	3 (9,4%)
Наркоз	2 (6,3%)
Прием сопутствующих препаратов	1 (3,1%)
Смена АЭП на аналогичный препарат другой фирмы	1 (3,1%)
Легкая ЧМТ	1 (3,1%)
Перенесенная инфекция	1 (3,1%)

Обращает на себя внимание большая, по сравнению с женщинами, частота взаимосвязи приступов с употреблением алкоголя, помимо этого, очевидно, что мужчины в меньшей степени стремились «привязать» развитие приступов к таким сомнительным факторам, как снегопад, просмотр телевизора и т.д.

Связь приступов с недосыпанием отмечали 5 (6,2%) обследованных. Депривация сна – один из самых частых провокаторов приступов из описываемых больными [20,52,66,122,141,165]. Депривация сна как активатор эпилептиформной активности на ЭЭГ является широко применяемой в эпилептологии диагностической методикой, однако по последним данным не увеличивает частоту приступов во время проведения видео-ЭЭГ-мониторинга [64,113]. В нашем исследовании у 2 пациентов приступы возникали после полного лишения сна, у 2 – в связи с сокращением времени сна (поздний отход ко сну с ранним пробуждением), у 1- вследствие частых насильственных пробуждений во время ночного сна. В связи с тем, что депривация сна нередко сопутствует гиперактивности, стрессу, приему стимуляторов и гипергидратации, ее непосредственная роль в провокации приступов не всегда является бесспорной [5].

Распространенность каждого из провоцирующих факторов у обследованных представлена в табл. 2.5.

Клиническая практика показывает, что приступы нередко происходят при замене препарата на аналог другой фирмы-производителя. Можно предположить, что при этом возникновение приступов объясняется более низким качеством назначаемого препарата, особенностями его фармакокинетики, а также негативным психологическим настроением у ряда больных.

Провокация приступов наркозом подразумевает одновременное воздействие комплекса факторов: стресса, метаболических нарушений и медикаментов с возможным проконвульсивным действием.

Таблица 2.5.

Частота встречаемости различных провоцирующих факторов
(за все время наблюдения)

Провоцирующий фактор	Количество больных (%)
Снижение дозы/отмена препарата	19 (23,5%)
Менструация	17 (21,0%)
Лихорадка	12 (14,8%)
Употребление алкоголя	9 (11,1%)
Депривация сна/недосыпание	6 (7,4%)
Беременность	5 (6,2%)
Роды	5 (6,2%)
Смена АЭП на аналогичный препарат другой фирмы	4 (4,9%)
Прием сопутствующей терапии	4 (4,9%)
Наркоз	3 (3,7%)
Стресс	2 (2,5%)
Легкая ЧМТ	1 (1,2%)
Перенесенная инфекция	1 (1,2%)
Прививка	1 (1,2%)
Прием АЭП	1 (1,2%)
Просмотр телевизора	1 (1,2%)
Работа на компьютере	1 (1,2%)
Снегопад	1 (1,2%)

Стресс как фактор, провоцирующий приступы, отмечали лишь 2 (2,5%) из обследованных, что не согласуется с многочисленными данными, согласно которым, эмоциональное напряжение, нервозность и стресс являются самыми частыми из описываемых больными провокаторов приступов [52,122,158,167]. По данным L. Denio и соавт. (1989) из 51 обследованного ими больного 20 испытали сильное эмоциональное волнение незадолго до первого приступа [54]. Можно предположить, что в ряде случаев пациенты забывали о предшествующем их приступам стрессе или сознательно не упоминали о нем, считая подобную информацию малозначительной.

Выводы. Согласно полученным данным, провокаторы приступов у пациентов с КПЭ и СПЭ выявляются в 15,1% случаев (81 пациент из 536). Наиболее частыми провокаторами приступов были снижение дозы или отмена АЭП, менструация, лихорадка, прием алкоголя и депривация сна. В то же время такие широко описанные в литературе провоцирующие факторы, как стресс, физическая активность, усталость и гипервентиляция встречались в

единичных случаях (или не встречались вовсе). Это, очевидно, объясняется тем, что результаты исследований, посвященных этой проблеме, существенно отличаются, если пациенты сами сообщают о провокаторах приступов или выбирают их из предложенного списка [157].

Заключение. Практикующим врачам необходимо помнить о наличии факторов, способных спровоцировать эпилептические приступы, и активно искать их. Большое значение имеет тщательный сбор анамнеза, базирующийся на знании механизмов провокации приступов [5]. В некоторых случаях трудно или почти невозможно оценить значимость каждого из нескольких взаимосвязанных факторов (стресс, депривация сна, прием алкоголя). Нередко пациенты или их родственники называют причины, по их мнению, логически объясняющие возникновение приступов. Больные могут сообщать об этом, чтобы упростить объяснение возникновения приступов или скрыть некомплаентность, что заставляет относиться к полученной информации с некоторой долей скептицизма. Несмотря на то, что провокаторы приступов ассоциируются с возникающими после них приступами, не во всех случаях между этими событиями имеется причинно-следственная связь. В то же время, подозрение на наличие спровоцированных приступов требует от врача обучения больного способам избегания рискованных ситуаций. По данным J. Tap и соавт. (2005), несмотря на высокую частоту некомплаентности как провокатора приступов, лишь 5% пациентов знали, что пропуск приема лекарства способен вызвать приступ [165]. Среди пациентов, знающих о факторах, провоцирующих у них приступы, 60% сообщили, что используют эти знания для избегания рискованных ситуаций, в то же время 6% отметили, что преднамеренно подвергаются воздействию провоцирующих факторов, чтобы вызвать у себя приступы [157,158].

3. Лобные эпилепсии

Введение. Данные об эпидемиологии различных форм парциальной эпилепсии, базирующиеся, в основном, на материалах, полученных в ходе оперативного лечения пациентов с резистентными формами заболевания, позволяют поставить лобную эпилепсию (ЛЭ) на второе место по распространенности после височной [95,102,134]. В то же время, реальная частота встречаемости ЛЭ в общей популяции не может быть точно оценена в первую очередь вследствие необычайного клинического разнообразия приступов, нередко порождающего диагностические ошибки [98,187].

Основываясь на анатомо-физиологических особенностях лобных долей мозга выделяют семь подтипов ЛЭ [41]. К ним относятся: префронтальные эпилепсии, разделяющиеся, в свою очередь, на эпилепсию из дополнительной моторной зоны, цингулярную, фронтополярную, орбито-фронтальную и дорсолатеральную (премоторную), а также оперкулярные и моторно-кортикальные эпилепсии.

Казавшееся прежде хаотичным разнообразие лобных приступов благодаря введению в широкую клиническую практику видео-ЭЭГ-мониторинга было разделено на 6 групп: фокальные клонические моторные (ФКМ), асимметричные тонические (АТП), лобные гиперкинетические (психомоторные, гипермоторные, комплексные парциальные) (ГП), лобные оперкулярные (ОПП), лобные абсансы (ЛА), а также пароксизмы, напоминающие по своим характеристикам мезиальную височную эпилепсию (МВЭ) [39,40,94,102,117,179,185,187].

Клиническая практика показывает, что проблема диагностики и лечения ЛЭ у взрослых далека от своего решения. Причинами этому служат как объективные (неинформативность или противоречивость данных инструментального исследования, недостаточная эффективность антиэпилептических препаратов (АЭП)), так и субъективные факторы (неточное и/или неполное описание приступов очевидцами и самими больными, неправильный подбор АЭП, некомплаентность).

Целью нашего исследования было изучение структуры, клинических особенностей, эффективности лечения и прогноза у взрослых пациентов с ЛЭ.

Материалы и методы. Среди 536 пациентов с парциальными эпилепсиями, обратившихся за специализированной помощью, было выявлено 85 больных с четкой клинической, электроэнцефалографической и нейровизуализационной картиной ЛЭ, 37 мужчин и 48 женщин в возрасте от 18 до 54 лет. Возраст дебюта заболевания варьировал от первых месяцев жизни до 45 лет, длительность активной эпилепсии - от 2 до 36 лет. Обследование включало клинический и неврологический осмотр, рутинную ЭЭГ и/или ЭЭГ-

видеомониторинг, МРТ головного мозга, лабораторные анализы. Катамнез сроком от 1 года до 5 лет (в среднем 3 года) был отслежен у 69 больных. Всем пациентам была назначена впервые или подвергнута коррекции текущая терапия АЭП. Эффективность лечения оценивалась на основании дневников приступов, самостоятельно заполняемых больными. Ремиссия была констатирована при полном отсутствии приступов за все время катамнестического наблюдения, улучшение – при снижении частоты приступов на 50% и более, в остальных случаях терапия расценивалась как неэффективная.

Результаты и обсуждение. Среди обследованных пациентов дебют заболевания наиболее часто приходился на второе десятилетие жизни – у 36 (42,4%). Криптогенная эпилепсия была диагностирована у 37 больных (43,5%), симптоматическая – у 48 (56,5%) (табл.3.1).

Таблица 3.1.

Распределение обследованных больных по возрасту дебюта и этиологии заболевания

Возраст на момент дебюта	Симптоматическая эпилепсия	Криптогенная эпилепсия	Всего
0-10 лет	11 (12,9%)	7 (8,2%)	18 (21,2%)
11-20 лет	13 (15,3%)	23 (27,1%)	36 (42,4%)
21-30 лет	13 (15,3%)	4 (4,7%)	17 (20%)
31-40 лет	9 (10,6%)	2 (2,4%)	11(12,9%)
старше 41	2 (2,4%)	1 (1,2%)	3 (3,5%)
Всего	48 (56,5%)	37 (43,5%)	85 (100%)

Среди пациентов с симптоматической эпилепсией возраст начала приступов зависел от времени получения и характера структурного повреждения мозга, лежащего в основе заболевания. У лиц с ранним дебютом эпилепсии выявлялись перинатальные поражения и аномалии развития головного мозга, при более позднем начале заболевания удельный вес вышеописанных этиологических факторов снижался, и на первый план выходили повреждения, приобретенные вследствие ЧМТ, сосудистых и инфекционных заболеваний. В то же время у пациентов с дебютом приступов в подростковом и юношеском возрасте этиология эпилепсии в большинстве случаев оставалась неизвестной, что служило основанием для диагностики криптогенной ЛЭ.

Беспричинное начало эпилептических приступов в молодом возрасте требует дифференциальной диагностики с идиопатическими генерализованными эпилепсиями (ИГЭ). Характерные для ЛЭ вторично генерализованные судорожные приступы (ВГСП), которым обычно не предшествует аура, могут ошибочно расцениваться как первично

генерализованные судорожные приступы (ПГСП) в рамках ИГЭ. Кроме того, за ПГСП могут быть приняты АТП и ГП (что нередко происходит вследствие неточного и/или неполного описания приступов их очевидцами, когда акцент делается в основном на наличие «судорог»). ЛА, в свою очередь, нетрудно спутать с типичными абсансами (ТА) в рамках детских или ювенильных форм ИГЭ.

Следует подчеркнуть, что дифференциальная диагностика ЛЭ и ИГЭ у подростков и молодых взрослых была и остается крайне актуальной проблемой, так как данные формы заболевания отличаются друг от друга алгоритмом подбора АЭП, эффективностью лечения и прогнозом. К сожалению, абсолютно достоверных клинических или электроэнцефалографических критериев, способных четко дифференцировать эти эпилептические синдромы, не существует. Очевидно, в пользу ЛЭ в подобных случаях свидетельствует дебют заболевания с ночных приступов, отсутствие привязанности приступов к циклу «сон-бодрствование», а также спутанности после «генерализованных приступов», низкая вероятность провокации приступов гипервентиляцией или ритмической фотостимуляцией, повторяющаяся от записи к записи региональная эпилептиформная активность (ЭА) в лобных отведениях и/или региональное замедление той же локализации (показательно его наличие после коротких разрядов нелатерализованной ЭА) [94,129,134,135, 149,189].

Заболевание проявлялось изолированными ВГСП у 43 (50,6%) пациентов, изолированными фокальными приступами (в том числе псевдогенерализованными – лобными абсансами) – у 13 (15,3%), комбинация фокальных приступов и ВГСП констатировалась у 29 (34,1%) больных. Таким образом, самым распространенным типом приступов у обследованных были ВГСП, встречавшиеся у 72 (84,7%) пациентов.

Лишь у 14 больных с ВГСП в описании приступов имелось указание на их фокальное начало – наиболее частым было развитие генерализованных приступов из ФКМ, распространяющихся по типу джексоновского марша (у 9 пациентов из 14). Причинами «отсутствия» фокального компонента в структуре ВГСП в ряде случаев могло служить развитие приступов во время сна, игнорирование пациентами и/или их родственниками различных иктальных феноменов, происходящих до момента утраты сознания, а также постприступная антероградная амнезия. Феномен амнезии предшествующей приступам ауры, описывает, в частности, J. Engel (1989) при височной эпилепсии, отмечая, что это порождает неправильное суждение о характере приступов [58]. Очевидно, что данное замечание актуально и для больных с ЛЭ, при которой также описана аура (в частности – при аутосомно-доминантной ночной лобной эпилепсии (АДНЛЭ)) [149,160].

Следует отметить, что короткая аура, а также девиация головы, предшествующая утрате сознания, описаны и при ПГСП, что не позволяет считать данные феномены характерными исключительно для парциальных эпилепсий.

АТП были диагностированы у 15 (17,6%) больных. В классических случаях они имеют происхождение из расположенной на медиальной поверхности полушарий мозга дополнительной моторной зоны. В то же время «автоматическое» отнесение АТП к дополнительной моторной зоне является ошибкой. Клиническая практика показывает, что подобные пароксизмы могут быть обусловлены раздражением практически любой зоны неокортекса [4].

В нашем исследовании АТП наиболее часто характеризовались девиацией головы с формированием асимметричной тонической установки конечностей (у 10 пациентов из 15), при этом в большинстве случаев происходила трансформация приступов в ВГСП. У одного больного в начале приступа имелось «ощущение стягивания» в левых конечностях. Наличие подобных симптомов в структуре АТП повлекло за собой предложение о переименовании дополнительной моторной зоны в «дополнительную сенсомоторную зону» [42]. Полная сохранность сознания во время приступа была констатирована у 3 пациентов. Изолированные АТП, как правило, не сопровождаются отключением сознания – уже в раннем постиктальном периоде пациент способен повторить фразу, сказанную ему в момент максимальных моторных проявлений припадка. Сохранность сознания у этой группы больных объяснялась, очевидно, отсутствием перехода приступов в ВГСП. «Негативный» атонический компонент в структуре приступов был констатирован у 1 пациента так же, как и иктальная вокализация. У 5 больных АТП наблюдались исключительно во время ночного сна, что также весьма характерно для подобного типа приступов.

Другой характерный для ЛЭ вид приступов – ГП – встречался в нашем исследовании лишь у 2 (2,4%) пациентов. Характерными проявлениями подобных пароксизмов служат разнообразные двигательные феномены, не сопровождающиеся тонической установкой конечностей.

Подобно приступам из дополнительной моторной зоны, ГП нередко группируются в многократно повторяющиеся в течение суток кластеры, чаще регистрирующиеся во сне. Продолжительность приступов обычно менее 1 минуты, постиктальная спутанность отсутствует или минимальна. Моторные автоматизмы носят яркий и сложный характер, начинаются внезапно, напоминая лихорадочное возбуждение. Агрессивное и/или сексуальное поведение в структуре иктальной двигательной активности встречается у многих пациентов, так же, как и вокализация, которая может быть представлена широким

спектром звуков, от жужжания и неопределенных звуков до рычания, лая или выкрикивания ругательств. ГП не имеют четкой «привязки» к конкретной области мозга. Подобные пароксизмы могут исходить из орбитофронтальной коры, медиальных отделов лобной доли (включая дополнительную моторную зону), фронтополярных и конвекситальных отделов лобных долей [94,133].

Среди обследованных ГП проявлялись вокализацией («крики», «лай») сопровождающейся у одного из пациентов аффективно окрашенным поведением (возбуждение, «попытки спрятаться», «танцы» и т.д.).

Фокальные клонические моторные (ФКМ) приступы, являющиеся отражением иктальной активности в первичной моторной зоне, наблюдались нами у 14 (16,5%) обследованных. Характерным клиническим проявлением подобных пароксизмов были ритмичные «дергающие» движения, у 3 больных из 14 распространяющиеся на другие участки ипсилатеральной половины тела («джексоновский марш»). Двое пациентов отмечали, помимо моторных, и сенсорные ощущения «волны», «зашемление» связанные, очевидно, с раздражением первичной сенсорной коры. ФКМ характерны не только для ЛЭ, они могут быть проявлением различных фокальных эпилепсий, активирующих первичную моторную кору. Наибольшее локализационное значение (контралатерален зоне начала приступов более чем в 90% случаев) имеет постиктальных парез («паралич Тодта»). Однако в нашем исследовании подобный феномен встречался лишь у 2 пациентов.

В ряде случаев лобные приступы могут протекать «под маской» типичных абсансов (ТА). Статус абсансов лобного происхождения был описан, в частности, у пожилых пациентов [95,104]. В нашем исследовании лобные абсансы (ЛА) были диагностированы у 13 (15,3%) пациентов. Отличительными признаками ЛА являются их низкая частота, относительно большая, по сравнению с ТА, продолжительность и наличие моторного компонента в структуре приступа, что нетипично для коротких простых абсансов в рамках ювенильных форм ИГЭ. Тем не менее, вышеописанные отличия не являются абсолютно достоверными, и дифференцировать ЛА и ТА можно лишь после верификации эпилептического синдрома в каждом конкретном случае.

У ряда пациентов с ЛЭ приступы могут напоминать височную эпилепсию. Например, ГП, начинающиеся в орбитофронтальной области, способны распространяться на мезиальные височные структуры, что ведет к превращению драматических иктальных проявлений ГП в более «мягкие», характерные для МВЭ. В других случаях орбитофронтальные приступы изначально клинически и электроэнцефалографически неотличимы от височных, что, при отсутствии очаговой патологии на МРТ, нередко порождает ошибки в диагнозе [153,156].

Среди обследованных имитирующие МВЭ приступы наблюдались у 6 (7,1%) пациентов и во всех случаях представляли собой отключение сознания с орофациальными или двигательными автоматизмами, сопровождающимися различными вегетативными проявлениями.

Оперкулярные приступы (ОПП) описываются реже остальных типов лобных припадков. Клинические проявления подобных пароксизмов заключаются в обильном слюнотечении, орофациальной апраксии с возможным присоединением клонических судорог в мышцах лица [94,146,154,164]. Среди обследованных нами больных подобных приступов не наблюдалось ни в одном случае.

Проведение рутинной ЭЭГ позволило выявить ЭА у 66 (77,7%) больных, у 58 (68,2%) ЭА представляла собой региональные разряды в лобных отведениях, а у 8 (9,4%) диагностировалась нелатерализованная ЭА. У 26 пациентов с отсутствием ЭА во время рутинной записи или наличием нелатерализованной ЭА был проведен ночной видео-ЭЭГ-мониторинг, позволивший выявить ЭА во всех случаях. Региональная ЭА констатировалась у 24 (28,2%) пациентов, нелатерализованная – у 5 (5,9%), у 3 больных во время исследования были зафиксированы ночные эпилептические приступы. Высокая частота выявления региональной ЭА у обследованных объясняется критериями включения в исследование (четкая клиническая и/или электроэнцефалографическая картина ЛЭ). Нелатерализованная ЭА требует дифференциальной диагностики с ИГЭ, что особенно затруднительно у лиц молодого возраста без патологических изменений при нейровизуализации и морфологией ЭА, напоминающей генерализованные эпилептические синдромы.

Структурные изменения головного мозга после проведения МРТ были обнаружены у 52 (61,2%) пациентов, в т.ч. неэпилептогенные – у 7 (8,2%); умеренно эпилептогенные – у 40 (47,1%) и высокоэпилептогенные – у 5 (5,9%).

Таким образом, почти у ½ пациентов проведение МРТ или не выявило патологии, или обнаружило изменения, заведомо не связанные с эпилепсией (к неэпилептогенным изменениям относят гидроцефалию, поражения мозжечка, атрофию вещества мозга и ряд других). Высокоэпилептогенные повреждения (растущие опухоли мозга, фокальные кортикальные дисплазии и другие аномалии развития) были обнаружены лишь у 5 (5,9%) обследованных и во всех случаях служили предиктором неэффективности медикаментозной терапии. У 40 (47,1%) пациентов обнаруживались умеренно эпилептогенные изменения, в основном – кисты и зоны глиоза травматической и сосудистой этиологии.

На момент обращения за помощью эпилептические приступы персистировали у всех пациентов. Тем не менее, лишь 41,3% больных получали рациональную терапию

(включающую АЭП, рекомендованный для лечения парциальных эпилепсий, в адекватной дозе). Нерациональная политерапия (сочетание нескольких АЭП в неантиконвульсивных дозах и/или препаратов с одинаковым механизмом действия, например фенobarбитал и бензонал, фенobarбитал и карбамазепин и т.д.) использовалась у 20% пациентов, нерациональная монотерапия (препараты в заведомо неантиконвульсивных дозах, АЭП, не рекомендованные для монотерапии парциальных эпилепсий) – у 25%. Не получали АЭП, несмотря на персистирующие приступы, 13,7% больных. Выраженные побочные эффекты отмечались при этом у 48,1% обследованных. Коррекция терапии включала назначение или доведение до терапевтической дозы одного или нескольких АЭП, рекомендованных для лечения парциальных эпилепсий. У пациентов с изолированными генерализованными приступами предпочтение отдавалось вальпроатам (учитывая возможность диагностической ошибки у пациентов с ИГЭ), при сочетании фокальных приступов с генерализованными назначались карбамазепин, вальпроаты, топирамат, окскарбазепин, ламотриджин и леветирацетам. Достоверных различий в эффективности между данными препаратами (при их применении в режиме монотерапии) выявлено не было ($p > 0,05$).

Из 69 больных с отслеженным катамнезом ремиссия была достигнута у 28 (40,6%); улучшение – у 16 (23,2%); у 25 (36,2%) констатировалось отсутствие эффекта от терапии АЭП. Одним из основных факторов, снижающих эффективность лечения эпилепсии в нашем исследовании, была некомплаентность. Так, среди пациентов с отслеженным катамнезом, лишь 65,2% полностью выполняли предписания врача, 26,1% принимали АЭП не так, как рекомендовано, а 8,7% игнорировали врачебные назначения. Некомплаентность достоверно ($p < 0,05$) коррелировала с длительным течением активной эпилепсии, использованием политерапии, а также интеллектуально-мнестическими нарушениями.

После коррекции лечения побочные эффекты терапии констатировались у 24,6% пациентов с отслеженным катамнезом. Агравация эпилептиформной активности с развитием феномена вторичной билатеральной синхронизации и учащением эпилептических приступов отмечалась у 2/20 пациентов, получавших топирамат и 1/26, получавших карбамазепин в режиме моно- или политерапии (где в числителе – количество пациентов с агравацией, в знаменателе – общее количество пациентов, получавших соответствующий препарат).

Высокий процент достижения ремиссии в нашем исследовании объясняется, очевидно, относительно доброкачественным течением эпилепсии у части больных с редкими и/или спровоцированными внешними факторами приступами.

С неэффективностью лечения коррелировали высокая частота приступов ($r=0,41$; $p<0,01$), их фокальный характер ($r=0,37$; $p<0,01$), а также эпилептогенные изменения, обнаруженные при нейровизуализации ($r=0,23$; $p<0,05$).

Такие факторы, как возраст дебюта заболевания и длительность его течения, наличие и характер патологических изменений на ЭЭГ не оказывали статистически значимого влияния на исход лечения ($p>0,05$).

Выводы и заключение. Большой клинический полиморфизм, недостаточная информативность инструментальных методов исследования и трудности дифференциальной диагностики объясняют неослабевающий интерес исследователей к проблеме ЛЭ. В клинической практике наиболее часто встречается криптогенная ЛЭ, дебютировавшая на втором десятилетии жизни, что требует дифференциальной диагностики с ИГЭ. Самым частым видом приступов при ЛЭ у взрослых являются ВГСП, в подавляющем числе случаев возникающие без предшествующей ауры и/или других признаков, свидетельствующих об их изначально фокальном характере. Из всего многообразия фокальных приступов в рамках ЛЭ в нашем исследовании наиболее часто встречались АТП и ФКМ приступы, требующие, в свою очередь, дифференциальной диагностики с генерализованными судорожными и миоклоническими приступами соответственно.

Дефиниция различных типов лобных приступов по их началу в различных отделах лобных долей мозга не может быть точной потому, что ни один из них не является в полной мере функционально отличным от других. Это ведет к схожести клинических проявлений приступов, начинающихся в различных областях лобной доли.

Дополнительные трудности в диагностике и дифференциальной диагностике ЛЭ создает низкая частота выявления ЭА при рутинном исследовании (нередко ЭЭГ не содержит ЭА даже в момент фокальных приступов). В нашем исследовании при ложноотрицательных данных рутинной ЭЭГ высокую информативность продемонстрировал ночной видео-ЭЭГ-мониторинг.

Эпилептогенные изменения после проведения МРТ были обнаружены у 45 (52,9%), причем высокоэпилептогенные структурные дефекты ассоциировались с отсутствием эффекта от медикаментозной терапии.

Частота достижения ремиссии при ЛЭ в нашем исследовании (около 1/3 случаев) не противоречит общеизвестным данным об эффективности лечения парциальных эпилепсий. Можно предположить, что при более длительном катамнестическом исследовании количество пациентов, находящихся в ремиссии, будет снижаться. Объяснением этому, с одной стороны, может служить то, что некоторые больные изначально страдали редкими

приступами, с другой – эффектом «ускользания» приступов из под действия АЭП. Некомплаентность является фактором, существенно снижающим эффективность медикаментозной терапии эпилепсии. Ее объективизация у «резистентных» больных может принести куда больший эффект, чем частые изменения используемых препаратов и схем лечения.

Помимо высокоэпилептогенных изменений на МРТ, с неблагоприятным исходом ассоциировались высокая частота приступов и их фокальный характер (вероятность достижения ремиссии у пациентов с изолированными ВГСП была выше, чем у больных с изолированными фокальными приступами или комбинацией последних с ВГСП).

4. Височные эпилепсии

Введение. В своем трактате «О ранах головы» Гиппократ описывал возникновение судорог в правых конечностях после ранения левой височной доли мозга, не решаясь, впрочем, отнести это состояние собственно к эпилепсии. В эпоху научно-технической революции John Hughlings Jackson в 1881 г. впервые связал локальное структурное поражение головного мозга (опухоль глубинных отделов височной доли, раздражающая крючок гиппокампа) с возникновением конкретного вида эпилептических приступов (uncinate fits, или унксные атаки Джексона). С тех пор и до настоящего времени височной эпилепсии (ВЭ) посвящена большая часть публикаций по проблеме парциальных эпилепсий (ПЭ). Это связано с тем, что ВЭ является, по-видимому, самой распространенной формой ПЭ у взрослых. Так, по данным F. Semah и соавт. (1998), среди всех пациентов, обратившихся в Парижскую клинику эпилепсии в течение 7 лет, у половины была диагностирована височная эпилепсия, а у четверти – гиппокампальный склероз (ГС) [148]. Мезиальная височная эпилепсия (МВЭ) с ГС – самый распространенный и единственный в ряду ПЭ эпилептический синдром, имеющий четкие клинические, нейропсихологические, электроэнцефалографические и нейровизуализационные критерии, что делает ее «идеальной» моделью для изучения симптоматических ПЭ. Латеральная (неокортикальная) височная эпилепсия (ЛВЭ) встречается существенно реже, составляя, очевидно, менее 10% среди всех случаев ВЭ [137]. Несмотря на большое количество посвященных этой проблеме научных работ, распространенность различных форм ВЭ, а также эффективность их медикаментозной терапии и прогноз остаются недостаточно изученными.

Целью нашего исследования было изучение распространенности, клинических особенностей, эффективности лечения и прогноза у взрослых пациентов с различными формами ВЭ.

Материалы и методы. Среди 536 пациентов с ПЭ, обратившихся за специализированной помощью, было выявлено 136 больных с четкой клинической, электроэнцефалографической и нейровизуализационной картиной ВЭ, 66 мужчин и 70 женщин в возрасте от 17 до 79 лет. Возраст дебюта заболевания варьировал от первых дней жизни до 60 лет, длительность активной эпилепсии - от 2 до 47 лет. Обследование включало клинический и неврологический осмотр, рутинную ЭЭГ и/или ЭЭГ-видеомониторинг, МРТ головного мозга, лабораторные анализы. Катамнез сроком от 1 года до 5 лет (в среднем 3 года) был отслежен у 110 больных. Всем пациентам была назначена впервые или подвергнута коррекции текущая терапия антиэпилептическими препаратами (АЭП). Эффективность лечения оценивалась на основании дневников приступов, самостоятельно заполняемых

большими. Ремиссия была констатирована при полном отсутствии приступов за все время катamnестического наблюдения, улучшение – при снижении частоты приступов на 50% и более, в остальных случаях терапия расценивалась как неэффективная.

Результаты и обсуждение. ВЭ была диагностирована у ¼ обследованных пациентов (136 из 536). Следует отметить, что реальная распространенность различных форм ПЭ в популяции не может быть оценена вследствие недостаточной информативности используемых в настоящее время диагностических методик или противоречия полученных с их помощью данных клинической картине приступов. В нашем исследовании ПЭ с неустановленной локализацией зоны начала приступов были констатированы у 296 пациентов из 536. Можно предположить, что у ряда пациентов из этой группы в действительности имела место нераспознанная по вышеуказанным причинам ВЭ.

У 82,4% обследованных дебют заболевания приходился на 3 первых десятилетия жизни (табл. 4.1).

Таблица 4.1.

Распределение обследованных больных по возрасту дебюта заболевания

Возраст на момент дебюта	Количество больных	%
0-5 лет	22	16,2
6-10 лет	15	11,0
11-15 лет	17	12,5
16-20 лет	25	18,4
21-25 лет	22	16,2
26-30 лет	11	8,1
31-35 лет	4	2,9
36-40 лет	8	5,9
41-45 лет	3	2,2
46-50 лет	3	2,2
51-55 лет	2	1,5
56-60 лет	4	2,9

Согласно авторитетному мнению ряда экспертов, эпилепсия дебютирует до 16 лет в 75% случаев [3]. По нашим данным, пик заболеваемости ВЭ приходится на 2-ое десятилетие жизни. Объяснением этому может служить, с одной стороны, то, что больные с тяжелыми органическими поражениями головного мозга и дебютом резистентной ПЭ в младенческом и раннем детском возрасте не попадают в поле зрения «взрослых» эпилептологов вследствие смерти или глубокой инвалидизации, с другой – более тщательным обследованием лиц подросткового возраста в связи с призывом на военную службу или началом профессиональной деятельности.

Начало заболевания с фебрильных судорог (ФС), характерное для МВЭ с ГС, отмечалось лишь у 7 (5,1%) пациентов. Нельзя исключить, что реальная распространенность ФС среди обследованных была более высокой, однако в ряде случаев пациенты и/или их родители не знали или забывали о связанных с гипертермией приступах, произошедших в раннем детском возрасте, начиная отсчет заболевания с появления драматических афебрильных припадков.

Взаимосвязь ФС с ГС, впервые описанная М. Falconer в 1971 г. как причинно-следственная, и в настоящее время остается не до конца изученной, так, лишь у 2/3 пациентов с МВЭ с ГС в анамнезе имеются указания на ФС, а экспериментальные приступы у животных, спровоцированные гипертермией, не ведут к развитию ГС [37,38,60,65,114]. По нашему мнению, атипичные ФС в анамнезе у лиц с МВЭ следует считать спровоцированными лихорадкой эпилептическими приступами, с которых дебютирует данная форма заболевания, превращаясь, после длительного латентного периода, в резистентную фокальную эпилепсию с афебрильными пароксизмами.

Начало приступов с ауры отмечалось у 62 (45,6%) больных. Согласно данным J. French и соавт. (1993), при МВЭ с ГС аура встречается более чем в 90% случаев. Наиболее частым ее видом является трудноописываемое висцеральное ощущение в эпигастральной области, затем «поднимающееся» к голове («восходящее эпилептическое ощущение»). Другой типичный вид ауры при МВЭ с ГС – кратковременный (обычно не более секунды) страх. Реже встречаются ощущения *déjà vu*, *jamais vu*, макро- и микропсия, обонятельные галлюцинации, деперсонализация [65]. В ряде случаев аура не имеет аналогов в предшествующей жизни, и больные затрудняются ее описать. Одновременное вовлечение в приступ различных областей височной доли объясняет схожесть аур при разных формах ВЭ, тем не менее, среди пациентов с «чистой» МВЭ отсутствуют составляющие ауру ЛВЭ слуховые, сложные зрительные галлюцинации, а также головокружение [137].

Все многообразие предприступных ощущений, описываемых больными, было разделено нами на когнитивные (насильственно возникающие мысли, воспоминания), экспериментальные (основанные на ранее пережитом, к ним относятся ощущения *déjà vu*, *jamais vu* и т.д.), зрительные, слуховые, обонятельные, психические (экстаз, страх, дереализация), вегетативные (жар, неприятные ощущения, дискомфорт, тошнота, потливость), комбинированные (сочетание нескольких ощущений одновременно, например *déjà vu* и жар, запах и дереализация), а также неклассифицируемые ауры (ощущение приближения приступа, описать которое пациент не может) (табл. 4.2).

Таблица 4.2.

Различные типы ауры у обследованных больных

Тип ауры	Количество больных	%
Вегетативная	20	14,7
Обонятельная	7	5,1
Слуховая	6	4,4
Экспериментальная	6	4,4
Когнитивная	5	3,7
Психическая	2	1,5
Зрительная	2	1,5
Вкусовая	1	0,7
Комбинированная	10	7,4
Неклассифицируемая	3	2,2

Низкая, относительно данных литературы, частота выявления ауры в нашем исследовании может объясняться ретроградной ее амнезией, на что указывает, в частности, J. Engel (1989), описывающий подобный феномен у больных ВЭ и отмечающий, что ретроградная амнезия ауры порождает неправильное суждение о характере приступов [58]. Наиболее типичными видами ауры были различные вегетативные проявления, включающие, помимо «восходящего эпилептического ощущения» целый ряд трудноописуемых феноменов в виде жара, дискомфорта, приливов, потливости, тошноты. Клиническая практика показывает, что в некоторых случаях врачи, регулярно спрашивая больных о «предвестниках приступов» провоцируют последних на «обнаружение» у себя тех или иных предприступных ощущений, отсутствующих в действительности. Это требует относиться к сведениям, сообщаемым пациентами, с определенной долей скептицизма. Следует различать предприступные дисфорические расстройства и/или изменения общего самочувствия больных от собственно ауры, так как первые, очевидно, не имеют существенного локализационного значения при ПЭ.

По мнению А. Ray и Р. Kotagal (2005), возрастная эволюция приступов при ВЭ отмечается до 10-летнего возраста, когда клиническая картина становится неотличимой от взрослых. У детей до 3 лет преобладают тонические и клонические моторные проявления, затем приступы носят обычно гипокINETический характер, частота встречаемости аутомоторных приступов при этом неуклонно нарастает с возрастом [137].

В нашем исследовании у 99 обследованных (72,8%) констатировалось сочетание фокальных и вторично генерализованных приступов, изолированные фокальные или вторично генерализованные пароксизмы встречались соответственно у 20 (14,7%) и у 17 (12,5%) пациентов. Среди разных видов фокальных приступов большинство составляли

диалептические - у 38 больных (27,9%) и аутомоторные - у 44 (32,3%). Диалептические приступы представляют собой застывание, взгляд в одну точку (staring) и расширение зрачков. Если приступы заканчиваются на этом, их нередко путают с абсансами (височные абсансы). Уровень сознания во время подобных пароксизмов может флюктуировать. Клиническая практика показывает, что подобные эпизоды часто не осознаются больными как эпилептические приступы, и для их выявления необходим целенаправленный расспрос.

Аутомоторные приступы, как правило, являются «продолжением» диалептических и проявляются ороалиментарными (облизывание губ, чмокание, жевание и т.д.) или двигательными автоматизмами (жестикаляция, ощупывание и перебирание предметов). Иногда автоматизмы имеют вид осмысленной реакции на происходящее (приготовление пищи, мытье посуды), также отмечается вокализация, плевание, педалирующие движения ногами (последнее нередко встречается и при приступах из лобной доли) [159]. Среди обследованных больных наиболее часто наблюдались ороалиментарные автоматизмы (включая иктальную вокализацию) – у 14 (10,3%), пароксизмы, имитирующие осмысленную деятельность – у 11 (8,1%), двигательные автоматизмы – у 7 (5,1%). У 12 (8,8%) пациентов аутомоторные приступы носили сложный характер, представляя собой сочетание ороалиментарных автоматизмов с моторными феноменами или имитацией осмысленных движений.

«Височные синкопы» - характерные для МВЭ с ГС эпилептические приступы, имитирующие «классические» ваго-вазальные обмороки – встречались лишь у 4 (2,9%) обследованных.

При приступах, начинающихся височных долях мозга, может наблюдаться распространение иктальной активности на сопредельные корковые области с развитием соответствующих приступных проявлений (впрочем, подобный феномен описан и для любых других форм ПЭ). Среди обследованных вовлечение в приступ лобных долей отмечалось у 5 (3,7%) пациентов, что клинически проявлялось гиперкинетическими приступами – у 2 больных, фокальными моторными клоническими – у 1, тоническими – у 1 и сенсорными джексоновскими – у 1. Распространение патологического возбуждения на затылочные доли констатировалось у 4 (2,9%) пациентов, что во всех случаях проявлялось элементарными зрительными галлюцинациями. У 1 больного иктальная боль знаменовала вовлечение в приступ теменных долей мозга. Приступные феномены, характерные для экстраемпоральных очагов эпилепсии, могут служить причиной ошибок в диагностике локализационной формы ПЭ, что категорически недопустимо у пациентов – кандидатов на нейрохирургическое лечение. Кроме того, различные направления распространения патологической иктальной активности от приступа к приступу у одного и того же больного

могут привести к ошибочному мнению о наличии у такого пациента мультифокальной эпилепсии. Очевидно, что при недостаточной информативности инструментального исследования следует обращать особенно пристальное внимание на клинические особенности приступов: в пользу ВЭ говорит наличие специфической ауры, характерная кинематика аутомоторных пароксизмов, наличие постиктальной спутанности, прогрессирующие мнестические нарушения.

Прекращение приступов на период, в несколько раз превышающий обычный межприступный интервал (но составляющий не менее 6 месяцев), с последующим рецидивом – нетерминальная ремиссия (НТР) – наблюдалось в анамнезе у 14 (10,3%) пациентов. Однако лишь у 6 из них НТР была следствием назначения или коррекции терапии АЭП. Во всех остальных случаях прекращение приступов у больных было спонтанным. Самопроизвольные НТР у больных с ПЭ были описаны С. Spooner и соавт. (2006), которые при длительном катамнестическом наблюдении 62 детей с впервые выявленной ВЭ у 15 (24,2%) из них констатировали в общей сложности 22 НТР длительностью от 1 года до 7 лет [151]. Феномен НТР является весьма типичным для МВЭ с ГС, при которой, вслед за ФС, происходящими в раннем детстве, после длительного «немом» периода, занимающего около 10 лет, в подростковом или раннем взрослом возрасте приступы рецидивируют и формируется резистентный к лечению эпилептический синдром [65,112]. Однако в нашем исследовании вышеописанный патоморфоз приступов отмечался лишь у 2 из 8 больных. В остальных случаях было констатировано самопроизвольное прекращение афебрильных приступов, причем у 3 пациентов из 6 ремиссия наступала в младшем школьном возрасте, а рецидив – в возрастном интервале 16-19 лет. Можно предположить, что прекращение приступов у детей 5-10 лет обусловлено процессами созревания головного мозга, так, по данным R. Jacobs и соавт. (2007), повреждения головного мозга, полученные в среднем детском возрасте, отличаются наиболее благоприятным прогнозом, что объясняется большими возможностями для компенсации в этот период, характеризующийся пиком синаптогенеза и развитием дендритного дерева [91]. С другой стороны, период отсутствия приступов, называемый также латентным периодом или периодом эпилептогенеза, очевидно характеризуется множественными структурными и функциональными изменениями в веществе мозга, которые не могут быть изучены у людей. Это объясняется тем, что для анализа обычно доступны лишь удаленные на операции ткани мозга у больных с уже сформировавшейся резистентной эпилепсией [112].

По результатам ЭЭГ отсутствие патологических изменений было констатировано у 33 пациентов (24,3%), региональное замедление в височных областях выявлялось у 22 (16,2%)

(рис. 4.1), фокальная эпилептиформная активность той же локализации – у 75 (55,1%), нелокализованная эпилептиформная активность – у 6 (4,4%).

Рисунок 4.1.



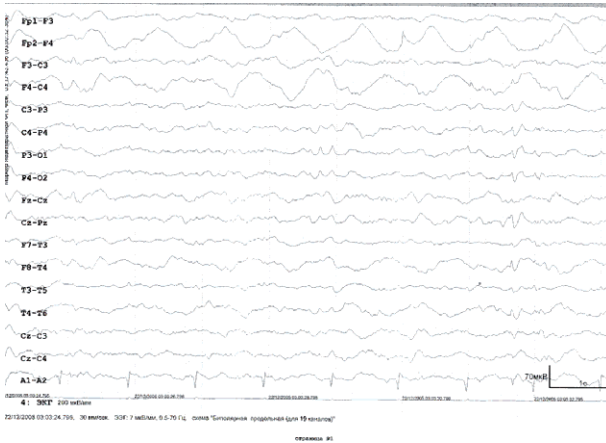
Продолженное замедление в левом полушарии в ритме тета и дельта с включением единичных разрядов комплексов острая-медленная волна у пациента с левосторонней мезиальной височной эпилепсией, сопровождающейся грубыми интеллектуально-мнестическими и поведенческими нарушениями.

Проведение ночного ЭЭГ-видеомониторинга позволило выявить эпилептиформную активность в височных отведениях у 26 больных из 27 (рис. 4.2), у 3 пациентов в процессе исследования были зарегистрированы ночные эпилептические приступы.

Согласно авторитетному мнению M. Brodie и S. Schachter (2001) информативность рутинной ЭЭГ у взрослых не достигает 50% [33]. В нашем исследовании патология по данным рутинной ЭЭГ обнаруживалась у $\frac{3}{4}$ пациентов, что, возможно, объясняется длительным течением заболевания и высокой частотой приступов у большинства обследованных. Подтверждением диагноза ВЭ может служить, помимо типичной эпилептиформной активности, и региональное замедление в височных отведениях.

МРТ не обнаружило патологических изменений головного мозга у 50 пациентов (36,8%), неэпилептогенные изменения (гидроцефалия, ретроцереbellарные кисты и т.д.) были диагностированы у 17 (12,5%), умеренно эпилептогенные (постинсультные и посттравматические кисты, очаги глиоза и т.д.) – у 42 (30,9%), высокоэпилептогенные – у 14 (10,3%), в т.ч. гиппокампальный склероз – у 8 (5,9%) (рис. 4.3).

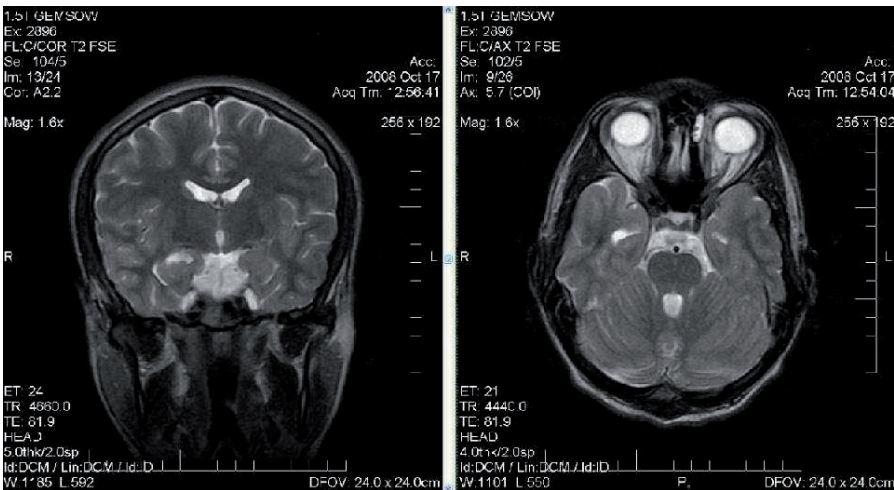
Рисунок 4.2.



Региональная эпилептиформная активность в виде комплексов острая-медленная волна в правой височной области, зарегистрированная во сне во время проведения ночного видео-ЭЭГ-мониторинга.

Рисунок 4.3.

Склероз правого гиппокампа у пациента с МВЭ



Можно предположить, что реальная распространенность ГС среди обследованных больных существенно выше. Клиническая практика показывает, что у пациентов с резистентной ПЭ в значительном числе случаев нейровизуализация не обнаруживает имеющихся эпилептогенных повреждений, что связано, в первую очередь, с недостаточной подготовкой нейрорентгенологов в области эпилептологии. На это указывают, в частности, J. Von Oertzen

и соавт. (2002), по данным которых около 60% больных с резистентной Э получают ложноотрицательные заключения [161].

В результате обследования криптогенная ВЭ была диагностирована у 82 (60,3%), симптоматическая – у 54 (39,7%) пациентов. Среди различных локализационных форм ВЭ преобладала МВЭ - у 75 (55,1%) больных, ЛВЭ констатировалась у 17 (12,5%), у 44 (32,3%) пациентов точное отнесение очага эпилепсии к мезиальной или латеральной височной коре было невозможным.

Семейный анамнез по эпилепсии был отягощен у 6 больных (4,4%), причем у 2 из них наличие эпилепсии у родственников сочеталось с ГС по данным нейровизуализации, ФС в анамнезе и «классической» клинической картиной МВЭ, что позволяет предположить у этих пациентов одну из редких форм идиопатической парциальной эпилепсии - семейную МВЭ.

В результате назначения или коррекции терапии АЭП по результатам катamnестического наблюдения ремиссия была констатирована у 31 (28,2%) пациентов, улучшение – у 36 (32,7%), отсутствие эффекта – у 43 (39,1%).

С отсутствием эффекта от терапии коррелировали эпилептогенные изменения мозга по данным МРТ ($r=0,28$; $p<0,05$), а также большая продолжительность заболевания ($r=0,2$; $p<0,05$). Принадлежность пациента к определенной локализационной форме ВЭ (МВЭ или ЛВЭ), а также возраст дебюта заболевания, частота приступов, наличие и характер патологических изменений на ЭЭГ не оказывали статистически значимого влияния на исход лечения ($p>0,05$).

Выводы и заключение. ВЭ является самой распространенной формой ПЭ у взрослых, причем в клинической практике наиболее часто встречаются пациенты с криптогенной ВЭ, дебютировавшей на 2-ом десятилетии жизни.

«Классические» признаки МВЭ с ГС – ФС в анамнезе, а также ГС по данным МРТ были выявлены нами лишь у 7 и 8 пациентов соответственно, что, очевидно, является следствием невозможности сбора полноценного анамнеза у взрослых пациентов, пришедших на прием без родителей, а также недостаточной информативностью используемых в настоящее время методов нейровизуализации.

Предшествующая приступам аура была выявлена у 45,6% обследованных больных, причем наиболее часто пациенты описывали «восходящее эпилептическое ощущение» и другие вегетативные феномены (жар, тошноту, неприятные ощущения в теле и т.д.). У 7,4% больных аура носила сложный характер, представляя собой комбинацию вегетативных ощущений со слуховыми и зрительными галлюцинациями или ощущением *déjà vu*.

В подавляющем большинстве случаев у взрослых с ВЭ заболевание проявляется сочетанием вторично генерализованных и фокальных (парциальных) приступов, среди последних преобладают аутомоторные – у 32,3% и диалептические – у 27,9%. Точная верификация имеющихся типов приступов должна базироваться, помимо опроса пациентов, на результатах их видеофиксации (наиболее предпочтительно – при проведении видео-ЭЭГ-мониторинга).

Наблюдающееся у ряда больных с ВЭ самопроизвольное длительное прекращение приступов – НТР - должно настораживать лечащего врача в отношении возможности рецидива приступов, наиболее часто приходящегося на юношеский возраст.

Повторные регистрации рутинной ЭЭГ позволяют выявить эпилептиформную активность у пациентов с ВЭ в $\frac{3}{4}$ случаев, при этом, чем в более раннем возрасте сделана запись, тем больше вероятность выявления патологических изменений, что, вероятно, является следствием преобладания возбуждения над торможением в развивающемся мозге ребенка. При неинформативности рутинной ЭЭГ наиболее целесообразно направление больных на ночной видео-ЭЭГ-мониторинг, обладающий наибольшей информативностью в отношении выявления эпилептиформной активности и ее клинических коррелятов.

Эпилептогенные структурные изменения головного мозга в нашем исследовании выявлялись менее чем у $\frac{1}{2}$ больных и служили предиктором отсутствия эффекта от терапии АЭП. Очевидно, что по мере совершенствования методик нейровизуализации все большее число случаев ВЭ будет относиться к разряду симптоматических, однако для суждения об эпилептогенности обнаруженных изменений необходимо, помимо знания их морфологии, получение новых данных о патогенезе симптоматических ПЭ.

Медикаментозная ремиссия среди включенных в исследование пациентов была достигнута лишь в 28,2% случаев, что подтверждает мнение о том, что ВЭ не только самая распространенная форма ПЭ у взрослых, но и одна из самых труднокурабельных. Очевидно, что повысить эффективность лечения ВЭ позволит своевременное направление медикаментозно резистентных пациентов на хирургическое лечение, позволяющее, при условии правильного отбора кандидатов на оперативное вмешательство, добиться прекрасных результатов в 60-80% случаев.

5. Теменные эпилепсии

Введение. Фокальные эпилептические приступы известны со времен глубокой древности. Отец медицины Гиппократ связывал повреждения различных участков мозга с моторными и сенсорными иктакальными феноменами, считая, что они легче поддаются лечению и характеризуются более благоприятным прогнозом, чем генерализованные судорожные приступы. Толчком к изучению фокальных эпилепсий в эпоху научно-технической революции послужили работы J.H. Jackson, впервые связавшего наличие структурного повреждения головного мозга (опухоль глубоких отделов височной доли, раздражающая крючок гиппокампа) с конкретным типом эпилептических приступов («uncinate fits», или ункусные атаки Джексона). С тех пор количество знаний об этиологии, патогенезе и клинических особенностях фокальных приступов начало стремительно увеличиваться, развиваясь от сопоставления клинических проявлений болезни с данными патоморфологического исследования и раздражения отдельных участков коры у экспериментальных животных к изучению закономерностей функционирования неповрежденного мозга *in vivo* с использованием методов функциональной нейровизуализации.

Тем не менее, в изучении фокальных эпилепсий до настоящего времени остается много нерешенных вопросов. Отсутствуют объективные данные об эпидемиологии различных локализационных форм парциальной эпилепсии, не существует исчерпывающего объяснения разного уровня эпилептогенности для различных типов структурных повреждений мозга, актуальная в настоящее время классификация парциальных эпилепсий, разделяющая их по области начала приступов на височные, лобные, теменные и затылочные, также, по-видимому, несовершенна. До настоящего времени продолжают пополняться и уточняться данные о клинических проявлениях фокальных приступов. Большинство научных публикаций по этой проблеме посвящено мезиальной височной эпилепсии с гиппокампальным склерозом – эпилептическому синдрому, имеющему четкие клинические, нейропсихологические, электроэнцефалографические и нейровизуализационные критерии, что делает его «идеальной» моделью для изучения симптоматических фокальных эпилепсий. После введения в последние 2 десятилетия в широкую клиническую практику видео-ЭЭГ-мониторинга были детально описаны и классифицированы разнообразные по своему происхождению и клиническим проявлениям лобные эпилептические приступы. В тоже время припадкам, исходящим из теменных долей мозга, посвящены лишь единичные публикации, что связано с относительно меньшей распространенностью и трудностями

диагностики теменных эпилепсий (ТЭ), что обусловлено, в свою очередь, анатомо-физиологическими особенностями теменных долей мозга.

Целью нашего исследования было изучение структуры, клинических особенностей, эффективности лечения и прогноза у взрослых пациентов с ТЭ.

Материалы и методы. Среди 536 пациентов с парциальными эпилепсиями, обратившихся за специализированной помощью, было выявлено 24 больных с четкой клинической картиной ТЭ, 9 мужчин и 15 женщин в возрасте от 19 до 69 лет. Возраст дебюта заболевания варьировал от 2 до 66 лет, длительность активной эпилепсии - от 2 до 42 лет. Обследование включало клинический и неврологический осмотр, рутинную ЭЭГ и/или видео-ЭЭГ-мониторинг, МРТ головного мозга, лабораторные анализы. Катамнез сроком от 1 года до 5 лет (в среднем 3 года) был отслежен у 16 больных. Всем пациентам была назначена впервые или подвергнута коррекции текущая терапия антиэпилептическими препаратами (АЭП). Эффективность лечения оценивалась на основании дневников приступов, самостоятельно заполняемых больными. Ремиссия констатировалась при полном отсутствии приступов за все время катамнестического наблюдения, улучшение – при снижении частоты приступов на 50% и более, в остальных случаях терапия расценивалась как неэффективная.

Результаты и обсуждение. Как уже отмечалось выше, некоторые клинические проявления приступов, начинающихся в теменной доле мозга, были известны со времен античности, однако пациенты с подобными иктальными проявлениями встречаются в практике нечасто [168]. В нашем исследовании распространенность ТЭ составила 4,5%, что согласуется с данными Т. Rasmussen (1975), согласно которым теменные приступы констатированы менее чем у 5% пациентов, подвергнутых оперативному вмешательству по поводу эпилепсии [136]. На первом десятилетии жизни приступы дебютировали у 5 пациентов (20,8%), во всех случаях являясь следствием органического поражения головного мозга (менингоэнцефалита – у 2, тяжелой ЧМТ – у 2, перинатального поражения – у 1). Начало приступов в возрастном интервале 11-20 лет было констатировано у 7 больных (29,2%) и было связано со структурным повреждением мозга лишь у 2. Третья декада жизни была ознаменована дебютом эпилепсии у 9 (37,5%) из числа обследованных нами лиц, являясь следствием поражения мозга лишь у 3 из них. После 30-летнего возраста заболевание начиналось у 4 (16,7%) пациентов и в половине случаев было результатом сосудисто-мозговых катастроф. Полученные данные свидетельствуют, что в практике «взрослого» эпилептолога наиболее часто встречаются пациенты с криптогенными парциальными эпилепсиями, дебютировавшими без видимых причин на 2-3 десятилетиях жизни. Объяснением этому может служить то, что пациенты с грубыми повреждениями головного мозга, полученными в

перинатальном периоде и раннем детском возрасте, не попадают на специализированный прием вследствие гибели или глубокой инвалидности. Кроме того, редкие или легко протекающие приступы, произошедшие в детстве, нередко забываются пациентом и его родственниками, и «отсчет» начала болезни начинается с драматических генерализованных приступов, начинающихся в более зрелом возрасте.

Длительность активной эпилепсии составляла менее 5-и лет у 10 (41,7%), 6-10 лет – у 6 (25%), 11 и более лет – у 8 (33,3%). Таким образом, -20 лет – у 5 (22,7%), более 21 года – у 6 (27,3%). Таким образом, у большинства пациентов приступы персистировали в течение длительного времени, что послужило причиной назначения им АЭП в 21 случае из 24 (87,5%), при этом у 10 (41,7%) больных АЭП использовались в недостаточных дозах и/или нерациональных комбинациях.

Частота приступов на момент обследования варьировала от единичных за весь период заболевания у 3 (12,5%) пациентов до ежедневных, которые отмечались также у 3 (12,5%). У большинства обследованных частота приступов составляла от 1 до 10 в месяц (13; 54,2%), несколько приступов в год регистрировалось у 5 (20,8%) пациентов.

Типичными клиническими проявлениями любых парциальных эпилепсий являются фокальные (ФП), вторично генерализованные судорожные приступы (ВГСП) или их сочетание. В нашем исследовании изолированные ФП встречались у 3 больных (12,5%), изолированные ВГСП – также у 3 (12,5%). У $\frac{3}{4}$ обследованных (18 человек; 75%) отмечалась комбинация ФП и ВГСП.

Классическими симптомами ТЭ являются парестезии, представляющие собой онемение или покалывание («булавки и иглы»), и, реже, ощущение ползания мурашек или зуд. Тем не менее, в ряде исследований икталные парестезии обнаруживались менее чем в половине случаев и не всегда были контралатеральны очагу приступов [35,86,183], хотя по другим данным их локализационная значимость была высокой [92]. В нашем исследовании икталные соматосенсорные симптомы отмечались у 11 (45,8%) пациентов, и описывались ими как «ползание мурашек», «онемение», «покалывание», «сведение». Они во всех случаях были контралатеральны эпилептогенным структурным повреждениям мозга.

Несмотря на то, что боль как икталный феномен известна как минимум со времен J.H. Jackson [90], она редко сопутствует эпилептическим приступам [107,171,182,190]. В нашем исследовании болевые ощущения в момент приступа встречались у 3 (12,5%) пациентов и проявлялись в одном случае диффузной головной болью, в другом – разлитой болью в животе, сопровождающейся рвотой и диареей, в третьем – латерализованными болевыми ощущениями в туловище и конечностях («прострелы электрического тока»).

Young и Blume (1983) исследовали иктальную боль у пациентов с эпилепсией и выделили 3 ее разновидности [194]. Наиболее часто встречались жгучие дизестезии в контралатеральных конечностях, подобные ощущения были характерны для теменных приступов. Вторым типом была боль в животе, иногда очень выраженная, связанная, в свою очередь, с возникновением приступов в височной доле. И, наконец, третьим видом была головная боль, не имевшая существенного локализационного значения. По данным других авторов, теменные приступы проявляются латерализованной болью в животе [35,162]. P. Williamson (1995), а также A. Siegel и соавт. (1999) описывают латерализованные дизестезии, боль в животе и головную боль исключительно у пациентов с приступами из теменной доли [155, 188]. Иктальная абдоминальная боль также была описана у пациента с кровоизлиянием в теменную долю [131]. Поскольку боль, как представляется в настоящее время, воспринимается подкорковыми структурами, а не корой, ее появление в момент приступа может быть симптомом активации таламокортикальных путей распространения возбуждения. Тем не менее, болевые иктальные феномены были описаны в сочетании с диффузным онемением во время приступов, вовлекающих вторичную сенсорную область [190,194]. Иктальная боль также может возникнуть при раздражении первичной сенсорной коры [131].

Полученные нами данные свидетельствуют об относительно высокой частоте приступных болевых ощущений у пациентов с теменной эпилепсией (12,5%) и их выраженном полиморфизме. Среди обследованных пациентов встречались все 3 типа иктальной боли по Young и Blume (1983), однако локализационным значением обладали лишь односторонние алгические феномены в контралатеральных очагу эпилепсии конечностях.

В своем обзоре теменных и затылочных эпилепсий S. Sveinbjornsdottir и J. Duncan (1993) указывают, что помимо парестезии, дизестезии и боли теменные приступы могут проявляться сексуальными ощущениями, апраксией и нарушением схемы тела [162]. Иктальное головокружение было описано во время приступной активности на стыке теменной и височной долей; вкусовые галлюцинации – при раздражении теменного оперкулума [81,99].

Очевидно, что имеется взаимосвязь между локализацией зоны начала приступов в теменной доле и их клиническими проявлениями. Повреждения или очаги приступов в передней теменной коре могут ассоциироваться с сенсомоторными феноменами в начале приступа, в то время, как начало приступов из задней части теменной доли проявляется более сложными симптомами [35,86]. Заднетеменные комплексные парциальные приступы были описаны S. Но и соавт. (1994) как «психопаретические»: они начинались с психической ауры (страх,

ощущение *déjà vu*), затем следовала невозможность совершить произвольные движения и, наконец, потеря сознания [86].

Другими необычными проявлениями теменных приступов служат апросодия, амузия, аутоскопия, кинетопсия и атонические приступы [21,106,111,147].

Приступы из передненижних отделов теменной доли доминантного полушария могут манифестировать расстройствами речи. Иctalная активность, ограниченная пределами теменной доли, ведет к развитию апраксии и агнозии, больной во время приступа предстает спутанным и дезориентированным, что, впрочем, может встречаться практически при любых фокальных припадках.

В нашем исследовании, помимо соматосенсорных и болевых иctalных феноменов, теменные приступы манифестировали головокружением – у 3 пациентов (12,5%), тревогой и страхом – у 2 (8,3%), аутоскопией – у 2 (8,3%), дереализацией – у 2 (8,3%), генерализованной мышечной атонией с падением – у 2 (8,3%), вкусовыми галлюцинациями – у 1 (4,2%), невозможностью пошевелиться с утратой произвольной речи (иctalный парез) – у 1 (4,2%). Всего дополнительные симптомы раздражения теменных долей отмечались у 11 (45,8%) из числа обследованных. Наиболее часто у больных отмечалось иctalное головокружение («эпилептическое торнадо»), связанное с раздражением центрального отдела вестибулярного анализатора, расположенного в корковом поле 2v теменной доли, занимающем основание внутритеменной борозды, непосредственно позади от области представительства руки и рта в постцентральной извилине.

Наиболее яркие клинические проявления теменных приступов появляются при их распространении вперед – в лобную долю, вниз – в височную и назад – в затылочную [7]. У пациентов с приступами, начинающимися в теменной доле, могут встречаться автоматизмы, тоническое напряжение мышц или их сочетание [70,86,183]. Распространение иctalной активности из теменной доли в ипсилатеральную дополнительную моторную зону было зарегистрировано у пациента с установленными интракраниальными электродами Р. Williamson и соавт. (1992) [183]. Асимметричная тоническая установка конечностей во время теменных приступов была неоднократно описана и в дальнейшем [7,103,124].

Вторичное вовлечение медиальных височных структур, проявляющееся автоматизмами, было зафиксировано у пациентов с приступами, начинающимися в теменной доле, при инвазивном ЭЭГ-исследовании [68,70,183].

Среди обследованных вовлечение в приступ лобных долей мозга наблюдалось в 4 (16,7%) случаях и проявлялось гемиконвульсивными приступами с вторичной генерализацией у 3 пациентов, клоническими судорогами мышц лица и шеи в сочетании с лобными

атоническими приступами – у 1. Распространение иктальной активности на височные доли было зарегистрировано у 5 (20,8%) больных. Клинические проявления включали слуховые галлюцинации у 3 пациентов, аутомоторные приступы – у 1 и диалептические («височные абсансы») – у 1. В 3 (12,5%) случаях в приступную активность вовлекалась кора на стыке височной, теменной и затылочной долей мозга, что проявлялось сложными зрительными и слуховыми галлюцинациями, сопровождающимися изменением сознания («dreamy state»).

Анализ клинических проявлений, возникающих в развернутой стадии приступов, подтверждает наличие различных путей распространения пароксизмов из теменной доли, что в нашем исследовании проявлялось симптомами раздражения других областей мозговой коры у 13 (54,2%) больных. Следует учитывать, что иктальные феномены могут изменяться у одного и того же пациента от одного пароксизма к другому [103,183]. Это обуславливает необходимость подозревать теменные приступы у всех пациентов, не имеющих четких клинических проявлений начала приступов из других областей мозга. Кроме того, полиморфизм приступов может послужить причиной ошибочной диагностики мультифокальной эпилепсии у ряда больных.

Теменные приступы, в том числе комплексные парциальные и вторично генерализованные, характеризуются коротким постиктальным периодом, что делает их похожими на пароксизмы из лобной доли [86,184,189]. Среди обследованных пациентов быстрое восстановление после приступа отмечалось у 9 (37,5%), из них у 8 иктальная активность была ограничена теменными долями мозга. Продолжительная постиктальная спутанность была зарегистрирована у 7 (29,2%) больных, причем во всех случаях она была обусловлена вовлечением в приступ других долей мозга: височных – у 3, затылочных – у 1, стыка височной, теменной и затылочной доли – у 3. В 8 случаях адекватно оценить длительность постиктального периода не представлялось возможным, что было связано с драматическим характером приступов (обычно вторично генерализованных) и противоречивостью сообщенных пациентами и их родственниками анамнестических данных. В число последних вошли и все 4 больных с лобным распространением приступов, ассоциирующихся в нашем исследовании с высокой частотой развития ВГСП.

После проведения рутинной ЭЭГ отсутствие патологических изменений было констатировано у 11 пациентов (45,8%), очаговые или диффузные неэпилептиформные изменения – у 8 (33,3%), региональная эпилептиформная активность – у 5 (20,8%), причем лишь у 3 (12,5%) она была локализована в теменных отведениях. Полученные результаты согласуются с авторитетным мнением M. Brodie и S. Schachter (2001), согласно которому у взрослых пациентов информативность рутинной ЭЭГ не достигает 50% [33]. P. Williamson и

соавт. (1992) и S. Но и соавт. (1994) также отмечают, что данные ЭЭГ при ТЭ обычно неинформативны, а в ряде случаев могут вводить в заблуждение [86,183].

Патологические изменения при нейровизуализации были выявлены у 12 пациентов (50%), из них неэпилептогенные - у 1 (4,2%). Среди 11 больных с эпилептогенными структурными дефектами мозга они локализовались в теменных долях у 7 (29,2%). Таким образом, корреляция зоны начала приступов с эпилептогенными структурными аномалиями в нашем исследовании встречалась в 1/3 случаев (7 больных из 24). В настоящее время отсутствует единая точка зрения на частоту выявления патологии головного мозга после проведения МРТ у пациентов с ТЭ. Можно предположить, что в ряде случаев «отсутствие» структурных изменений по данным нейровизуализации объясняется несовершенством используемой аппаратуры и/или недостаточным уровнем подготовки врачей-нейрорентгенологов. Так, J. Von Oertzen и соавт. (2002) сообщают, что около 60% больных с резистентной фокальной эпилепсией получают ложноотрицательные заключения, что авторы связывают с недостаточными знаниями интерпретаторов МРТ в области эпилептологии [175].

В результате обследования диагноз криптогенной ТЭ был установлен 15 пациентам (62,5%), симптоматической – 9 (37,5%).

Из 16 пациентов, у которых был отслежен длительный катамнез, ремиссия была констатирована у 8 (50%), улучшение – у 7 (43,8%), отсутствие эффекта – у 1 (6,2%). Высокая частота достижения положительного эффекта от лечения нехарактерна для симптоматических и криптогенных парциальных эпилепсий и в нашем исследовании объясняется, очевидно, небольшим количеством больных с отслеженным катамнезом.

Большая продолжительность активной эпилепсии ($r = 0,58$; $p < 0,05$), высокая частота приступов ($r = 0,64$; $p < 0,05$) и симптоматическая этиология заболевания ($r = 0,43$; $p < 0,05$) достоверно ассоциировались с отсутствием эффекта от проводимой терапии. Такие факторы, как клинические особенности приступов, наличие и характер патологических изменений на ЭЭГ и МРТ в нашем исследовании не показали статистически значимого влияния на исход лечения ($p > 0,05$).

Выводы. Согласно полученным нами данным, ТЭ составляют 4,5% от всех фокальных эпилепсий у взрослых. Типичными клиническими проявлениями ТЭ являются латерализованные парестезии и/или дизестезии, в то же время тонические приступы, а также автоматизмы, описанные у пациентов с ТЭ, существенного локализационного значения, по-видимому, не имеют. Иctalная боль отмечалась у 12,5% обследованных, однако была латерализованной лишь в 1 случае. Низкая информативность рутинной ЭЭГ (эпилептиформная активность в теменных отведениях у 12,5% пациентов) и МРТ

(эпилептогенные структурные повреждения теменных долей у 29,2% больных) делает диагноз ТЭ в первую очередь клиническим. Учитывая, что большая часть теменной доли (за исключением постцентральной извилины) является «клинически немой», начальные проявления приступов нередко отражают распространение икталльной активности на сопредельные корковые области. В нашем исследовании вовлечение в теменные приступы сопредельных областей коры отмечалось в 54,2% случаев. Высокая частота и большое разнообразие путей распространения теменных приступов обуславливают необходимость подозревать их у всех пациентов, не имеющих четких клинических проявлений начала эпилептических припадков из других областей мозга.

6. Затылочные эпилепсии

Введение. Описание фокальных эпилептических приступов встречается уже в трудах античных авторов, так, Гиппократ в своем трактате «О ранах головы» описывал судороги в конечностях, возникшие вследствие ранения контралатеральной височной доли, не решаясь, впрочем, назвать их собственно эпилепсией. Однако, несмотря на огромный прогресс, достигнутый в изучении эпилепсии с тех времен, эпидемиология различных форм фокальной эпилепсии остается неизвестной. Причиной тому служит, в первую очередь, недостаточная информативность имеющихся в арсенале врача диагностических методик, распространение эпилептогенной коры за пределы видимого при нейровизуализации повреждения, различные пути распространения иктальной активности в веществе головного мозга, а также целый ряд других факторов. Следует отметить, что существующая в настоящее время классификация фокальных эпилепсий, разделяющая их по области начала приступов на височные, лобные и т.д. по-видимому, несовершенна. Тесная взаимосвязь различных, нередко расположенных далеко друг от друга участков коры мозга, образующих вместе сложно организованные системы, ведет к схожести клинических проявлений при приступах, имеющих различное анатомическое происхождение. Таким образом, по мере совершенствования диагностических методов (в первую очередь – функциональной нейровизуализации) классификация фокальных эпилепсий, очевидно, претерпит существенные изменения и будет основываться на вовлечении в приступы различных мозговых систем. Так, еще в 1954 году W. Penfield отметил тесную взаимосвязь между таламическими ядрами и отдельными участками коры, что легло в основу разделения последней на таламические проекционные зоны [129]. Быстрое распространение иктальной активности на зрительный бугор, а также редукция приступов при его повреждении, подтвердили состоятельность данной концепции [62,72,117,118,176].

«Львиная доля» всех публикаций о фокальных эпилепсиях посвящена проблеме мезиальной височной эпилепсии с гиппокампальным склерозом, которая, по-видимому, является наиболее распространенным фокальным эпилептическим синдромом у взрослых. Так, по данным F. Semah и соавт. (1998), среди всех пациентов, обратившихся в Парижскую клинику эпилепсии в течение 7 лет, у половины была диагностирована височная эпилепсия, а у четверти – гиппокампальный склероз. [151]. Латеральная (неокортикальная) височная эпилепсия встречается существенно реже, составляя, очевидно, менее 10% среди всех случаев височной эпилепсии [148].

Второе место по распространенности среди фокальных эпилептических синдромов занимают лобные эпилепсии, характеризующиеся необычным клиническим полиморфизмом, серьезным прогнозом и очевидно меньшей, по сравнению с мезиальной височной эпилепсией, эффективностью оперативного лечения в резистентных случаях [95,101,135,136].

В то же время затылочным эпилепсиям (ЗЭ) в литературе уделяется меньше внимания. Очевидно, это связано с меньшей распространенностью данных форм эпилепсии, а также объективными и субъективными трудностями установления точного локализационного диагноза у ряда пациентов с фокальными приступами, связанными с раздражением задней части гемисфер мозга.

Целью нашего исследования было изучение структуры, клинических особенностей, эффективности лечения и прогноза у взрослых пациентов с ЗЭ.

Материалы и методы. Среди 536 пациентов с фокальными эпилепсиями, обратившихся за специализированной помощью, было выявлено 22 больных с четкой клинической картиной ЗЭ, 12 мужчин и 10 женщин в возрасте от 19 до 50 лет. Возраст дебюта заболевания варьировал от первых дней жизни до 29 лет, длительность активной эпилепсии - от 1 до 35 лет. Обследование включало клинический и неврологический осмотр, рутинную ЭЭГ и/или ЭЭГ-видеомониторинг, МРТ головного мозга, лабораторные анализы. Катамнез сроком от 1 года до 5 лет (в среднем 3 года) был отслежен у 19 больных. Всем пациентам была назначена впервые или подвергнута коррекции текущая терапия антиэпилептическими препаратами (АЭП). Эффективность лечения оценивалась на основании дневников приступов, самостоятельно заполняемых больными. Ремиссия констатировалась при полном отсутствии приступов за все время катамнестического наблюдения, улучшение – при снижении частоты приступов на 50% и более, в остальных случаях терапия расценивалась как неэффективная.

Результаты и обсуждение. Распространенность ЗЭ среди обследованного контингента составила 4,1%. В своей классической работе «Atlas of Electroencephalography», вышедшей в 1953 г., супруги Gibbs обнаружили затылочные приступы у 8% из 3271 обследованного пациента [71]. По данным большого проспективного исследования, проведенного в Монреале с 1928 по 1973 гг., затылочные приступы были диагностированы у 25 из 1702 пациентов (1,5%), не имеющих опухолей мозга и подвергнутых оперативному вмешательству по поводу резистентной эпилепсии [136]. Таким образом, распространенность ЗЭ в нашем исследовании соответствует данным других исследователей, отводящим ей менее 10% среди всех фокальных эпилептических синдромов.

Среди пациентов с ЗЭ на первом десятилетии жизни заболевание дебютировало у 4 (18,2%), на втором – у 14 (63,6%), на третьем – у 4 (18,2%). Дебют приступов на втором десятилетии жизни, согласно полученным нами данным, наиболее часто встречается при всех локализационных формах фокальной эпилепсии. Объяснением этому может служить то, что пациенты с грубыми повреждениями головного мозга, полученными в перинатальном периоде и раннем детском возрасте, не попадают на прием к «взрослому» эпилептологу вследствие гибели или глубокой инвалидности. С другой стороны, R. Jacobs и соавт. (2007), указывают, что повреждения, полученные в среднем детском возрасте, отличаются наиболее благоприятным прогнозом, что может быть обусловлено большими возможностями для компенсации в этот период, характеризующийся пиком синаптогенеза и развитием дендритного дерева [91]. Высокая пластичность детского мозга, возможно, позволяет компенсировать часть повреждений, которые у взрослых привели бы к развитию симптоматической фокальной эпилепсии. Кроме того, редкие или легко протекающие приступы, произошедшие в детстве, нередко забываются пациентом и его родственниками, и «отсчет» начала болезни начинается с драматических генерализованных приступов, начинающихся в более зрелом возрасте.

Длительность активной эпилепсии составляла 5 и менее лет у 5 (22,7%), 6-10 лет – у 6 (27,3%), 11-20 лет – у 5 (22,7%), более 21 года – у 6 (27,3%). Таким образом, у $\frac{3}{4}$ пациентов длительность активной эпилепсии составила более 5, а у $\frac{1}{2}$ - более 10 лет.

Частота приступов на момент обследования варьировала от единичных за весь период заболевания у 4 (18,2%) до ежедневных у 3 (13,6%) больных, наиболее типичным было наличие 1-10 приступов в месяц – у 9 (40,9%), несколько приступов в год регистрировалось у 6 (27,3%) пациентов.

Изолированные вторично генерализованные приступы составляли клиническую картину заболевания у 6 (27,3%) пациентов, у остальных 16 (72,7%) отмечалось сочетание фокальных приступов с вторично генерализованными.

Иctalные зрительные симптомы выявлялись у 18 (81,8%) обследованных. Из них у 13 наблюдались позитивные симптомы, описываемые как яркие вспышки, круги, «мурашки», «птички», мерцающие яркие пятна и т.д., негативные симптомы в виде «темноты перед глазами» (амавроза) или наличия «черных пятен» (черных скотом) отмечалось у 3 обследованных. Сочетание симптомов раздражения и выпадения было отмечено в 2 случаях.

Согласно единодушному мнению многих исследователей, простые зрительные галлюцинации, состоящие обычно из мелькающих или постоянно видимых пятен, а также простых геометрических фигур, окрашенных или бесцветных, являются самыми типичными

признаками затылочного происхождения приступов. Галлюцинации, воспринимаемые только с одной стороны, контралатеральны зоне начала приступов. Пятна и фигуры могут локализоваться в одном месте или перемещаться в различных плоскостях [30,143,162,186]. Другим классическим признаком затылочных приступов является иктальный амавроз. Несмотря на то, что оценить этот симптом во время приступов представляется затруднительным, он был описан многими исследователями [8,9,31,128,142,143,170,186]. Нарушения зрения могут ограничиваться одним полем зрения, но чаще бывают двусторонними, представляя собой черные или, реже, белые скотомы [186]. Двусторонний тотальный иктальный амавроз обусловлен быстрым распространением иктальной активности на контралатеральную затылочную долю в самом начале приступа. В нашем исследовании яркие пятна, вспышки и другие элементарные зрительные галлюцинации, свидетельствующие о раздражении затылочной коры, встречались в 4,3 раза чаще иктальных дефектов полей зрения.

Тоническое отведение глазных яблок во время приступа было зафиксировано у 4 пациентов (18,2%), из них у 2 (9,1%) оно сопровождалась девиацией головы. Это согласуется с литературными данными, согласно которым, различные «глазодвигательные» симптомы часто встречаются при затылочных приступах. В частности, аура в виде движения глаз, не обнаруживаемого при объективном исследовании, была описана R. Holtzman и соавт. (1977), а затем P. Williamson и соавт. (1992) [87,186]. Девиация глаз тонического или клонического характера наблюдается обычно в самом начале приступов и иногда сопровождается поворотом головы в ипсилатеральную сторону [24,119,143,186]. Несмотря на то, что направление отведения глазных яблок обычно контралатерально зоне начала приступов, из этого правила могут быть исключения [143,186]. Среди обследованных нами больных иктальная девиация головы и глаз не имела существенного локализационного значения.

Кроме того, на происхождение приступов из затылочной доли может указывать непроизвольное мигание или трепетание век в самом начале пароксизма [30,119,126,186], а также окулоклонический эпилептический статус [97], однако подобные иктальные феномены в нашем исследовании обнаружены не были.

Вегетативные проявления в виде тошноты и/или рвоты были отмечены в момент приступа у 3 больных (13,6%). На высокую распространенность вегетативных симптомов при ЗЭ указывают многие авторы [30,73,166], а при синдроме Panayiotopoulos иктальная рвота и другие вегетативные проявления встречаются у подавляющего большинства пациентов.

Длительная постиктальная головная боль, не имеющая сама по себе локализационного значения, отмечалась в нашем исследовании у 4 (18,2%) пациентов, причем у 3 из них она

ассоциировалась с иктальным амврозом. Можно предположить, что сочетание зрительных расстройств с головной болью у этих больных объясняется изменением сосудистого тонуса вследствие дисрегуляции вегетативной нервной системы в момент приступа. Нередкое сочетание ЗЭ с головной болью послужило причиной возникновения термина «мигрень-эпилепсия», до настоящего времени встречающегося в отечественной медицинской документации.

Тот факт, что приступы, исходящие из затылочной доли, обладают способностью к распространению в другие корковые области, и что распространение это может осуществляться по-разному, был описан более 50 лет назад [6] и подтвержден недавними исследованиями [30,32,73,108,143,166,186]. Симптомы экстраокципитального распространения приступов включают соматосенсорные ауры и сложные зрительные и слуховые галлюцинации. Распространение иктальной активности в верхнелатеральном направлении проявляется фокальной клонической активностью, в верхнемедиальном – асимметричными тоническими приступами, в нижнем – различными типами автоматизмов. Последние неотличимы от приступов, характерных для височной эпилепсии [128,143,144,186].

Среди обследованных нами пациентов распространение иктальной активности на височную долю встречалось у 4 (18,2%) пациентов. Клинические проявления включали присоединение автоматизмов у 1 больного, застывание с выключением сознания («височные синкопы») – у 2, навязчивые воспоминания с обонятельными галлюцинациями – у 1. Во всех случаях после приступа отмечалась спутанность в течение нескольких минут, характерная для височных, но не для затылочных пароксизмов. Ошибочная диагностика височной эпилепсии у больных с затылочными приступами, связанная с распространением патологического возбуждения на кору височной доли, нередко служит причиной выполнения височной лобэктомии, не приносящей, впрочем, положительного результата в подавляющем большинстве случаев [126,128,186].

Вовлечение в приступ коры на стыке височной, теменной и затылочной долей отмечалось у 3 (13,6%) пациентов и манифестировало сложными зрительными галлюцинациями, сопровождающимися психическими симптомами (страх) в 2 случаях и системным головокружением («эпилептическое торнадо») – в 1.

При вовлечении в приступ коры лобных долей, которое отмечалось у 4 (18,2%) из числа обследованных, клиническими находками были асимметричные тонические приступы – у 2, фокальные моторные клонические – у 1, сочетание тонических и атонических приступов («лобных падений») с вторично генерализованными – у 1.

У 10 (45,5%) пациентов признаков распространения приступов на другие доли мозга отмечено не было.

Анализ клинических проявлений, возникающих в развернутой стадии приступов, подтверждает наличие различных путей распространения пароксизмов из затылочной доли, что в нашем исследовании проявлялось симптомами раздражения других областей мозговой коры у 12 (54,5%) больных. Кроме того, сложности верификации затылочных приступов обусловлены изменением клинических проявлений у пациента от одного пароксизма к другому, обусловленные разными путями распространения патологической электрической активности, что может вести к ошибочной диагностике мультифокальной эпилепсии [108,186].

После проведения рутинной ЭЭГ отсутствие патологических изменений было констатировано у 11 пациентов (50%), периодическое региональное замедление в задних отведениях – у 2 (9,1%), региональная эпилептиформная активность – у 6 (27,3%), нелокализованная – у 3 (13,6%). Таким образом, эпилептиформная активность при рутинной ЭЭГ была обнаружена у 9 больных (40,9%), что согласуется с авторитетным мнением M. Brodie и S. Schachter (2001), согласно которому у взрослых пациентов информативность рутинной ЭЭГ не достигает 50% [33]. Затылочная локализация региональной эпилептиформной активности в нашем исследовании отмечалась у 5 пациентов из 6 (22,7%), свидетельствуя о ее недостаточно высокой локализационной значимости при ЗЭ у взрослых. Патологические изменения при нейровизуализации были выявлены у 11 пациентов (50%), из них неэпилептогенные структурные изменения определялись у 2 (9,1%). Из 9 больных с эпилептогенными изменениями головного мозга затылочную локализацию структурного дефекта имели 7 (31,8%). Таким образом, корреляция затылочных приступов с эпилептогенными структурными аномалиями затылочных долей в нашем исследовании встречалась в 1/3 случаев (7 больных из 22). По данным P. Williamson и соавт. (1992), подтвержденным в последствии другими исследователями, нейровизуализация обнаруживает структурные изменения затылочных долей более чем у 3/4 пациентов с затылочными приступами [108,143,144,186]. После введения в клиническую практику МРТ с высоким разрешением все чаще стали обнаруживаться лежащие в основе ЗЭ фокальные кортикальные дисплазии, оставшиеся невыявленными еще в недавнем прошлом. В старых литературных источниках имеются указания на высокую частоту родовой травмы и аноксии среди пациентов с ЗЭ [136]. Другими этиологическими факторами ЗЭ являются синдром Штурге-Вебера и целиакия с затылочными кальцификатами [9,121,130,169]. Кроме того, затылочными приступами может проявляться гипергликемия и эклампсия у женщин

[75,132,177]. Низкий процент выявления эпилептогенных структурных повреждений затылочных долей в нашем исследовании объясняется, очевидно, техническим несовершенством используемой аппаратуры с одной стороны, и недостаточной подготовкой врачей-нейрорентгенологов – с другой. Так, J. Van Oetzen и соавт. (2002) сообщают, что около 60% больных с резистентной фокальной эпилепсией получают ложноотрицательные заключения, что авторы связывают с недостаточными знаниями интерпретаторов МРТ в области эпилептологии [175].

В результате обследования диагноз криптогенной ЗЭ был установлен 14 пациентам (63,6%), симптоматической – 7 (31,8%). У 1 пациента с дебютом приступов в 10-летнем возрасте, элементарными зрительными галлюцинациями с последующей головной болью и драматическим положительным эффектом в ответ на назначение низких доз карбамазепина, несмотря на наличие структурных изменений головного мозга, обусловленных ранним органическим поражением ЦНС, был установлен диагноз доброкачественной эпилепсии детского возраста с затылочными пароксизмами (форма Gastaut). По результатам длительного катamnестического наблюдения (7 лет) у больного – полная электроклиническая ремиссия, лечение АЭП прекращено.

Из 19 пациентов, у которых был отслежен длительный катamnез, ремиссия была констатирована у 8 (42,1%), улучшение – у 4 (21,1%), отсутствие эффекта – у 7 (36,8%). Иctalные зрительные симптомы выпадения (скотомы или амавроз) ассоциировались с неблагоприятным исходом лечения ($r = 0,4$, $p < 0,05$). Такие факторы, как длительность течения заболевания, частота приступов, наличие и характер патологических изменений на ЭЭГ и МРТ в нашем исследовании не показали статистически значимого влияния на исход лечения ($p > 0,05$), что, очевидно, связано с небольшим количеством обследованных больных.

Выводы. Согласно полученным нами данным, ЗЭ составляют 4,1% от всех фокальных эпилепсий у взрослых. Наиболее типичными клиническими проявлениями ЗЭ являются зрительные феномены, среди которых преобладают «симптомы раздражения» в виде элементарных зрительных галлюцинаций. Зрительные «симптомы выпадения» (икталные скотомы или амавроз) ассоциируются с неэффективностью терапии АЭП. Региональная эпилептиформная активность в затылочных отведениях обнаруживалась после проведения рутинной ЭЭГ лишь у 1/4 обследованных, эпилептогенные структурные повреждения той же локализации по данным МРТ – у 1/3. Полученные результаты свидетельствуют о недостаточной локализационной значимости имеющихся в арсенале эпилептолога методов диагностики, что делает диагноз ЗЭ у взрослых в первую очередь клиническим. Очевидно, что совершенствование методов структурной и функциональной нейровизуализации

позволит уже в недалеком будущем с большей достоверностью определять зону начала приступов, что, возможно, приведет к изменению существующих в настоящее время представлений о распространенности различных локализационных форм заболевания у больных с фокальными эпилепсиями.

7. Нелокализованные парциальные эпилепсии

Введение. Сопоставление анатомических структур с различными иктальными феноменами лежало в основе учения о локализации функций в коре головного мозга. Еще в конце XIX века John Hughlings Jackson писал, что «исследование парциальных приступов стало отправной точкой для исследования локализации функций в центральной нервной системе». С этой же целью Sherrington применил электрическую стимуляцию коры мозга человекообразных обезьян. Подобные исследования у людей были впервые проведены Foerester и получили дальнейшее развитие в классическом труде Penfield и Jasper «Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain» [129]. Кроме того, большая заслуга в установлении локализации различных приступных проявлений принадлежит ЭЭГ (в том числе инвазивной), которая, однако, позволяя изучать взаимосвязь между иктальной электрической активностью и клиническими проявлениями, не дает четкого ответа на вопрос об анатомическом субстрате выявляемых симптомов.

Другим методом изучения структурно-функциональных взаимосвязей было посмертное (в XIX и первых 2/3 XX века) или прижизненное (после внедрения в клиническую практику методов нейровизуализации) исследование структурных повреждений мозга. Основоположником его также был John Hughlings Jackson, описавший взаимосвязь между субстратом (опухоль, раздражающая мезиальные структуры височной доли) и приступами (ункусные атаки Джексона). Ключевая роль локальных структурных повреждений в эпилептогенезе была подтверждена данными Awad и соавт. (1991), согласно которым изолированная резекция последних чаще избавляет пациентов от приступов, чем удаление эпилептогенной коры, не затрагивающее зону повреждения. Широкое внедрение методов нейровизуализации в настоящее время позволяет все в большем числе случаев выявлять эпилептогенные повреждения у пациентов с фокальной эпилепсией [13].

Однако по мере увеличения количества знаний о принципах функционирования ЦНС становится очевидным, что структурно-функциональные взаимоотношения в головном мозге имеют куда более сложный характер, чем представлялось еще в недавнем прошлом. Вопреки мнению Penfield (1954), считавшего, что тип приступов зависит от функциональных характеристик локальной области мозга, в которой начинаются приступы, силы инициального повреждения и путей распространения патологического возбуждения, Rasmussen (1983) при анализе исходов оперативного лечения у пациентов, подвергнутых резекции лобных долей мозга, не выявил взаимосвязи между зоной оперативного вмешательства и характеристиками приступов [129,136]. Объяснение этого было предложено

Williamson (1992), который отмечал, что высокая скорость распространения лобных приступов снижает локализационную значимость многих иктальных феноменов [189]. Кроме того, вариабельность путей распространения возбуждения в головном мозге также относится к факторам, затрудняющим анатомическую классификацию приступов. Разнообразие и билатеральный характер моторных иктальных феноменов может быть следствием сложного характера проекционных связей в пределах моторной зоны, в том числе дающих волокна к ипсилатеральным конечностям [31,59,189]. Хорошо развитые ассоциативные связи между затылочной корой и передней височной зоной служат объяснением высокой частоты приступов с нарушением когнитивных функций при затылочной эпилепсии [96,172]. С другой стороны, более поздние данные, демонстрирующие проекционные связи височной коры с затылочной, объясняют зрительные ауры у пациентов с экстраакципитальными эпилептическими синдромами [25,63,100].

Кроме того, приступы, персистирующие в развивающемся мозге, могут привести к нарушениям периферической иннервации. Например, постприступная мышечная слабость через механизм апоптоза может приобретать перманентный характер [69,89,178].

Дополнительные трудности в определении источника приступов возникают при обнаружении в головном мозге больных нескольких повреждений, каждое из которых является эпилептогенным. Очевидно, что эти повреждения отличаются друг от друга по степени вовлечения в эпилептогенез окружающих структур, однако причина данных различий остается неизвестной [29,126,191].

Анализ исходов лечения у пациентов, подвергнутых операции по поводу резистентной фокальной эпилепсии позволил установить, что для достижения максимального эффекта от оперативного лечения у больных с резистентной фокальной эпилепсией необходима резекция как самого повреждения, так связанной с ним эпилептогенной коры [23,180,193].

Другим фактором, препятствующим точному установлению структурно-семиологических взаимосвязей в эпилептологии, является то, что многие эпилептогенные повреждения, очевидно, в действительности распространяются за пределы границ, видимых при нейровизуализации. Можно предположить, что этим объясняется большинство неудач при хирургическом лечении ряда симптоматических эпилептических синдромов, например вследствие нарушений нейрональной миграции.

Дефиниция различных приступов или эпилептических синдромов по долям головного мозга не может быть точной еще и потому, что ни одна из них не является в полной мере функционально отличной от других. Это ведет к схожести клинических проявлений приступов, начинающихся в различных областях мозга.

Таким образом, классифицировать эпилептические приступы следует, очевидно, на основании вовлеченных в них систем (термин «система» применяется здесь в том же контексте, в котором мы говорим о неврологических «системных расстройствах», имея в виду поражение подсистем ЦНС) дискретных зон коры головного мозга. Например, интимную взаимосвязь между таламическими ядрами и определенными участками коры позволила Penfield предложить разделение последней на таламические проекционные зоны. Быстрое распространение кортикальных разрядов на таламические ядра, а также редукция приступов при повреждениях зрительного бугра подтверждают значимость данной концепции [62,72,117,118,129,176].

«Классическим» примером системного эпилептического синдрома служит мезиальная височная эпилепсия с гиппокампальным склерозом. В отличие от типов приступов, базирующихся на анатомической классификации, данный синдром представляет собой сочетание семиологии приступов, возникающих в лимбической системе, характерных расстройств высших корковых функций и определенных структурных изменений – склероза гиппокампа. Нередко сохраняющиеся после височной лобэктомии изолированные ауры подтверждают, что при данном заболевании вовлеченная в него система, очевидно, выходит за пределы пораженной височной доли.

Таким образом, анатомическая классификация приступов в практической эпилептологии не всегда представляется возможной. Затрудняют ее и невозможность точного описания пациентом и/или его родственниками клинической картины приступов (постиктальная амнезия ауры приступа, неправильное описание икctalных моторных феноменов, длительности приступа, уровня сознания во время или после него) и отсутствие или недостоверность данных нейровизуализации (так, J. Van Oetzen и соавт. указывают, что пациенты с резистентной фокальной эпилепсией почти в 60% случаев получают ложнонегативные заключения от нейрорентгенологов, не имеющих специальной подготовки в области эпилептологии) и отсутствие эпилептиформной активности по данным ЭЭГ (последнее особенно актуально у взрослых, у которых информативность рутинной ЭЭГ составляет менее 50%) и сочетание эпилептических приступов с неэпилептическими, в первую очередь – конверсионными [34,175]. В связи с этим вызывает изумление способность ряда отечественных исследователей точной анатомической классификации эпилептических синдромов у 100% обследованных. Можно предположить, что отнесение синдрома к определенной локализационной форме в ряде таких случаев базируется на изолированных клинических симптомах (по мнению исследователей, характерных исключительно для очага эпилепсии, исходящего из определенной зоны мозга) либо данных ЭЭГ и/или

нейровизуализации (клиническая практика показывает, что они нередко оказываются неинформативными или недостоверными). С учетом всего вышесказанного, при отсутствии четких клинических, электроэнцефалографических и нейровизуализационных данных, указывающих на очаг эпилепсии, или их противоречии друг другу очевидно не следует пытаться привязать имеющиеся у пациента приступы к конкретной зоне головного мозга, а ограничиваться диагнозом симптоматической или предположительно симптоматической (криптогенной) фокальной эпилепсии с детальным описанием имеющихся пароксизмальных расстройств.

Целью нашего исследования было изучение структуры, клинических особенностей, эффективности лечения и прогноза у взрослых пациентов с неустановленной локализацией эпилептического очага.

Материалы и методы. Среди 830 пациентов с эпилепсией, обратившихся за специализированной помощью, было выявлено 296 больных с нелокализованной фокальной эпилепсией, 150 мужчин и 146 женщин в возрасте от 16 до 78 лет. Диагноз фокальной эпилепсии с неустановленной локализацией эпилептического очага устанавливался на основании клинической картины приступов (наличие в структуре синдрома фокальных приступов или вторично генерализованных приступов с фокальным началом), а также данных ЭЭГ и нейровизуализации, не соответствующих или противоречащих семиологии пароксизмов. Возраст дебюта заболевания варьировал от первых дней жизни до 74 лет, длительность активной эпилепсии - от 1 года до 50 лет. Обследование включало клинический и неврологический осмотр, рутинную ЭЭГ и/или ЭЭГ-видеомониторинг, МРТ головного мозга, лабораторные анализы. Катамнез сроком от 1 года до 5 лет (в среднем 3 года) был отслежен у 201 больного. Всем пациентам была назначена впервые или подвергнута коррекции текущая терапия антиэпилептическими препаратами (АЭП). Эффективность лечения оценивалась на основании дневников приступов, самостоятельно заполняемых больными. Ремиссия была констатирована при полном отсутствии приступов за все время катамнестического наблюдения, улучшение – при снижении частоты приступов на 50% и более, в остальных случаях терапия расценивалась как неэффективная.

Результаты и обсуждение. Распределение больных по возрасту на момент обследования при данном эпилептическом синдроме отражает специфику работы «взрослого» эпилептолога и не отличается от других форм заболевания. Лица молодого возраста составили более половины обследованных, причем наиболее часто за помощью обращались пациенты на третьем десятилетии жизни (табл. 7.1).

Таблица 7.1.

Распределение больных по возрасту на момент обследования

Возраст на момент обследования	Количество больных	%
менее 21 года	19	6,4
21-30 лет	116	39,2
31-40 лет	66	22,3
41-50 лет	46	15,5
51-60 лет	32	10,8
61 и старше	17	5,7

Небольшое количество лиц юношеского и молодого взрослого возраста среди обследованных, противоречащее эпидемиологическим данным о распространенности эпилепсии в различных возрастных группах, объясняется бюрократическими трудностями перехода пациентов из детских во взрослые ЛПУ, низкой комплаентностью ряда больных мужского пола, обращающихся за помощью лишь в связи с призывом на воинскую службу, а также длительным сроком катамнестического наблюдения, во время которого пациенты переходили в старшие возрастные группы.

В подавляющем большинстве случаев дебют заболевания приходился на 3 первых десятилетия жизни (табл. 7.2).

Таблица 7.2.

Распределение обследованных больных по возрасту дебюта заболевания

Возраст на момент дебюта	Количество больных	%
0-5 лет	28	9,6
6-10 лет	27	9,2
11-15 лет	47	16,0
16-20 лет	57	19,5
21-25 лет	35	11,9
26-30 лет	30	10,2
31-35 лет	17	5,8
36-40 лет	11	3,8
41-45 лет	14	4,8
46-50 лет	10	3,4
51-55 лет	7	2,4
56-60 лет	5	1,7
61 и старше	5	1,7

Максимальная частота дебюта приступов у обследованных приходилась на второе десятилетие жизни, что согласуется с приведенными выше данными о возрасте пациентов на момент исследования. Как и при других формах фокальной эпилепсии отмечается некоторое

снижение заболевания в среднем детском возрасте, которое, очевидно, можно объяснить гипотезой R. Jacobs и соавт. (2007), делающими вывод, что повреждения, полученные в среднем детском возрасте, отличаются наиболее благоприятным прогнозом, что может быть обусловлено большими возможностями для компенсации в этот период, характеризующийся пиком синаптогенеза и развитием дендритного дерева [91].

Лишь у ¼ пациентов длительность заболевания составила менее 5 лет, что иллюстрирует характерный для неидиопатических фокальных эпилепсий возраст-независимый характер и резистентное течение (табл. 7.3).

Таблица 7.3.

Распределение обследованных больных по длительности течения заболевания

Длительность течения заболевания	Количество больных	%
менее 5 лет	78	26,6
6-10 лет	81	27,6
11-15 лет	40	13,7
16-20 лет	32	10,9
21-25 лет	28	9,6
26-30 лет	10	3,4
более 30 лет	24	8,2

Редкие эпилептические приступы, соответствующие понятию «олигоэпилепсия» регистрировались у 1/5 пациентов, однако наиболее типичным было наличие нескольких эпилептических приступов в месяц (у 45,6%, табл. 7.4).

Таблица 7.4.

Распределение обследованных больных по частоте приступов

Частота приступов	Количество больных	%
реже 1 приступа в год	53	18,7
несколько приступов в год	68	24,0
несколько приступов в месяц	129	45,6
ежедневные или почти ежедневные приступы	33	11,7

Более чем у 50% пациентов встречалось сочетание фокальных и вторично генерализованных приступов, у 40% - изолированные вторично генерализованные приступы (табл. 7.5).

Таблица 7.5.

Распределение обследованных больных по типу приступов

Тип приступов	Количество больных	%
изолированные вторично генерализованные приступы	121	40,9
вторично генерализованные и фокальные приступы	153	51,7
изолированные фокальные приступы	22	7,4

Большая частота отнесения пациентов с изолированными ВГСП к страдающим нелокализованной ФЭ в одних случаях объясняется сложностью выявления иктального фокуса при наличии указаний на фокальную природу синдрома (начало с ауры, инициальное повреждение в анамнезе, отсутствие связи с циклом сон-бодрствование и других признаков, характерных для ИГЭ, выявление очагового неврологического дефицита и/или нейropsychологических и поведенческих нарушений, которые могут быть объяснены локальным поражением мозга) и отсутствии данных о локализации очага эпилепсии по результатам обследования (норма или неэпилептогенные повреждения при нейровизуализации, нелокализованная эпилептиформная активность, диффузные неэпилептиформные изменения или отсутствие патологии по данным электроэнцефалографии), в других – четким указанием на фокальную природу эпилептического синдрома по данным ЭЭГ и МРТ у пациентов с изолированными генерализованными приступами без ауры и других признаков, свидетельствующих об их фокальном начале. У пациентов с изолированными фокальными приступами трудности локализации очага эпилепсии наиболее часто объяснялись сложным характером пароксизмов (например, сочетание характерных для височной эпилепсии ощущений ускорения течения времени и аутокопии и зрительных галлюцинаций, сопровождающихся автоматизмами) и отсутствием патологических изменений при инструментальном обследовании. Вышеописанный пример, очевидно, относится к височной эпилепсии, присоединение зрительных галлюцинаций может объясняться вовлечением в приступ участков коры мозга на стыке височной, затылочной и теменной долей мозга при помощи височно-затылочных проекционных связей (подобный феномен был описан D. Felleman и D. Van Essen (1991); S. Kastner и L. Ungerleider (2000), а также С. Bien и соавт. (2000)), однако патологии по данным ЭЭГ и МРТ не позволяет в данном случае говорить о височной эпилепсии с полной определенностью [25,63,100].

Приступы, описываемые как «эпизоды отключения сознания» с отсутствием или минимальной выраженностью постиктальной спутанности встречались у 42 (14,2%) пациентов. Подобные эпизоды могут входить в структуру мезиальной височной (височные абсансы или диалептические приступы), лобной (лобные абсансы) и других форм фокальной эпилепсии, а также всех идиопатических генерализованных эпилептических синдромов. Отнесение подобных приступов к конкретной нозологической форме требует информации о наличии/отсутствии ауры, длительности эпизода отключения сознания, моторных, сенсорных, вегетативных и психических феноменов во время приступа, наличия и длительности постиктальных нарушений, других типов пароксизмов у больного, наличия и

характере эпилептиформной активности и структурных повреждений головного мозга. Детский или подростковый возраст дебюта подобных расстройств и присоединение генерализованных судорожных припадков нередко служат причиной ошибочной диагностики ИГЭ. Следует учитывать, что в детском возрасте диффузная эпилептиформная спайк-волновая активность, характерная для ИГЭ, часто обусловлена феноменом вторичной билатеральной синхронизации, что связано, очевидно, с незрелостью систем торможения в развивающемся мозге. Клиническая практика показывает, что пациентам с дебютом генерализованных приступов в детском и подростковом возрасте показано проведение МРТ, нередко выявляющее высокоэпилептогенные повреждения, например аномалии развития головного мозга. В таких случаях, очевидно, диагноз ИГЭ маловероятен, хотя нельзя полностью исключить казуистическую возможность наличия у пациента и генетически детерминированного идиопатического эпилептического синдрома, и симптоматической фокальной эпилепсии, обусловленной структурным повреждением.

С другой стороны, описываемая пациентом аура, свидетельствующая о фокальном начале приступа, не позволяет (при отсутствии другой информации) точно провести анатомическую классификацию вследствие обширности зон мозга, патологическое возбуждение которых обуславливает клинические проявления ауры, а также отсутствия четких функциональных отличий в реализации различных, в том числе сложных психических и эмоциональных переживаний, между отдельными анатомическими структурами. Также следует учитывать возможность начала приступов в семиологически «немых» отделах мозга с распространением на прилежащие корковые области с появлением симптомов ирритации одной или нескольких долей мозга.

Аутомоторные приступы в виде фаринго-оральных автоматизмов, продолжения ранее начатого действия, гримасничания, вокализации, хаотических моторных проявлений, эпизодов агрессии, эпилептических фуг регистрировались у 38 (12,8%) пациентов. Подобные иктальные проявления характерны для патологического возбуждения, вовлекающего височную или лобную доли мозга, причем фаринго-оральные автоматизмы весьма типичны для мезиальной височной эпилепсии (но могут встречаться при оперкулярных или цингулярных эпилептических фокусах), гипермоторные проявления и элементы агрессии – для лобной. Помимо клинического полиморфизма затрудняет анатомическую классификацию и отсутствие эпилептиформной активности на ЭЭГ (нередко даже регистрация ЭЭГ во время приступа не выявляет патологии, что связано с ограничением возможности регистрации поверхностными электродами глубоко лежащих очагов эпилепсии).

Неклассифицируемые приступы (имеющие признаки как фокальных, так и генерализованных) наблюдались у 19 (6,4%) пациентов. Отнесение их к одному из вышеперечисленных типов требует фиксации пароксизмов во время видео-ЭЭГ-мониторинга, что не всегда осуществимо у взрослых пациентов, имеющих, как правило, лишь несколько приступов в месяц.

Миоклонические приступы в структуре заболевания встречались лишь у 4 (1,35%) больных. Клиническая практика показывает, что подобные приступы в подавляющем большинстве случаев не расцениваются пациентами как эпилептические, поэтому их выявление требует целенаправленного опроса. Причинно-следственная связь с повреждением мозга, поздний дебют приступов, отсутствие характерной эпилептиформной активности и взаимосвязи с циклом сон-бодрствование позволяют исключить генерализованные эпилептические синдромы (в основном - ЮМЭ) у таких пациентов.

Липотимия с последующим отключением сознания, оседанием на пол и несколькими клоническими подергиваниями описывается как отдельный вид приступов, характерный для мезиальной височной эпилепсии – «височные синкопы». Подобные пароксизмы отмечались у 2 (0,7%) обследованных. Характерная клиническая картина припадков и их дебют в молодом возрасте обуславливают в ряде случаев ошибочный диагноз синкопальных состояний. Однако клиническая практика показывает, что у пациентов с эпилепсией подобные эпизоды обычно сочетаются с другими фокальными и/или вторично генерализованными приступами, что позволяет установить точный нозологический диагноз. В данном случае клиническая картина височной эпилепсии у пациентов не нашла своего электроэнцефалографического и нейровизуализационного подтверждения, что позволяет говорить о точной локализационной форме заболевания лишь гипотетически.

У $\frac{3}{4}$ пациентов приступы регистрировались исключительно при бодрствовании (табл. 7.6).

Таблица 7.6.

Распределение пациентов по времени возникновения приступов

Время приступов	Количество больных	%
приступы исключительно при бодрствовании	228	77,0
приступы исключительно во время сна	34	11,5
приступы и при бодрствовании и во время сна	34	11,5

Фокальные приступы, сопровождающиеся минимальной или умеренной моторной активностью, очевидно, не осознаются больными как проявление эпилепсии, либо воспринимаются как двигательная активность во время нормального сна или парасомнии.

Подтверждением этому служит и то, что все пациенты с изолированными приступами во сне имели исключительно ВГСП. Особенности происходящих во сне припадков является отсутствие данных об ауре приступа и начальных проявлениях его, а также длительности эпизода. К сожалению, у большинства больных, страдающих изолированными приступами во время сна, при отсутствии свидетелей возможна лишь констатация имевшихся судорог или необычной двигательной активности, происходившей во сне.

По результатам ЭЭГ-исследования отсутствие патологических изменений констатировалось у 128 (49,8%) больных, региональные или диффузные неэпилептогенные изменения – у 64 (24,9%), региональная эпилептиформная активность, не соответствующая по характеру и локализации семиотике приступов и нейровизуализационным изменениям – у 38 (14,8%), диффузная (без указания на область начала приступов) – у 27 (10,5%). У ряда больных был выполнен видео-ЭЭГ-мониторинг, по результатам которого региональная эпилептиформная активность выявлялась в 18% случаев, отсутствие патологических изменений – в 82%. Последнее иллюстрирует ограниченность возможностей данного метода, ошибочно рассматриваемого некоторыми исследователями как некая «последняя инстанция» в диагностике и дифференциальной диагностике эпилепсии.

Нейровизуализация не выявила отклонений от нормы у 109 (47,4%) обследованных, неэпилептогенные повреждения констатировались в 36 (15,7%) случаев, умеренно эпилептогенные – в 75 (32,6%), высокоэпилептогенные – в 10 (4,3%). Ни в одном случае выявленные эпилептогенные повреждения не соответствовали локализации региональной эпилептиформной активности или клинике фокальных приступов.

В результате назначения впервые или коррекции проводимой ранее терапии АЭП положительный эффект был достигнут более, чем у половины пациентов с отслеженным катамнезом (табл. 7.7).

Таблица 7.7.

Эффективность лечения по результатам катамнестического наблюдения

Результат лечения	Количество больных	%
ремиссия	76	37,8
улучшение	48	23,9
нет эффекта	77	38,3

Полученные данные в целом не отличаются от других форм фокальной эпилепсии в нашем исследовании. По эффективности лечения пациенты разделились на 3 примерно равные группы, вероятность достижения ремиссии или отсутствия результатов от терапии является практически одинаковой. Исчезновение приступов на фоне приема АЭП у пациентов с

негативными результатами инструментального обследования также было одной из причин невозможности точной верификации доброкачественно протекавших криптогенных эпилептических синдромов.

Корреляционный анализ не выявил взаимосвязи с исходом заболевания таких параметров, как возраст дебюта приступов, длительность течения активной эпилепсии, наличие тревожных и/или депрессивных расстройств, время возникновения и характер приступов, а также данные ЭЭГ и МРТ.

Единственным параметром, достоверно ($r=0,34$; $p<0,05$) ассоциирующимся с неблагоприятным эффектом от лечения АЭП, была высокая частота приступов.

Выводы. Обследование пациентов, у которых не может быть проведена точная анатомическая классификация очага эпилепсии, иллюстрирует клинические и организационные сложности ведения больных с данным синдромом. Несмотря на то, что эффективность медикаментозной терапии таких пациентов не имеет принципиальных отличий от других неидиопатических фокальных эпилептических синдромов, (так как разделение пациентов по данному критерию не подразумевает отличий в этиологии и патогенезе заболевания, а является следствием невозможности точной классификации формы эпилепсии из-за недостаточности или противоречивости клинических данных и результатов инструментального исследования) с неблагоприятным прогнозом ассоциируется лишь высокая частота приступов, отражающая, очевидно, «злокачественность» течения процессов патологического возбуждения в головном мозге. К отличительным особенностям таких пациентов относится и отсутствие влияния на прогноз заболевания наличия и характера патологических изменений по данным ЭЭГ и МРТ, отражающее всю сложность структурно-функциональных изменений мозга при эпилепсии, изучить которые на современном этапе развития методик инструментального обследования возможно далеко не во всех случаях.

8. Посттравматическая эпилепсия

Введение. О взаимосвязи травмы головы и судорожных приступов было известно со времен Гиппократов. В XVI веке Deretus (1527-1586) описал эпилепсию у 18-летнего мужчины, перенесшего 6-ю годами ранее перелом черепа. Современная точка зрения на взаимосвязь ЧМТ и эпилепсии базируется результатах обследования британских и американских ветеранов войн, отгремевших в XX столетии [36,145].

Ключевым в термине «посттравматическая эпилепсия» является то, что травма не только предшествует, но и служит причиной развития эпилепсии. Посттравматические приступы разделяются на «ранние», произошедшие в течение 1 недели после травмы, и «поздние», начинающиеся, соответственно, более чем через 7 дней после повреждения. Согласно определению Международной Противозэпилептической Лиги (ILAE), ранние приступы относятся к разряду «ситуационно обусловленных», или «острых симптоматических» приступов и не требуют дефиниции «эпилепсия». Таким образом, диагноз посттравматической эпилепсии правомочен только у лиц с повторными неспровоцированными эпилептическими приступами, которые перенесли травму головы более чем за 7 дней до начала припадков.

Вероятность заболевания эпилепсией у пациентов с повреждением головы в анамнезе как минимум втрое выше, чем в популяции. ЧМТ относится к основным факторам риска наряду с бактериальным менингитом, употреблением героина или отягощенным семейным анамнезом по эпилепсии [78,79]. Несмотря на то, что травма головы служит причиной лишь 5% всех случаев эпилепсии, посттравматическая эпилепсия представляет собой огромную проблему.

Целью нашего исследования было изучение клинических особенностей, эффективности лечения и прогноза у пациентов с посттравматической эпилепсией.

Материалы и методы. Был обследован 161 пациент, направленный на специализированный прием к эпилептологу с диагнозом «посттравматическая эпилепсия», 118 мужчин и 43 женщины в возрасте от 17 до 68 лет. Обследование включало сбор анамнеза, клинический и неврологический осмотр, рутинную ЭЭГ и/или ЭЭГ-видеомониторинг, МРТ головного мозга, лабораторные анализы. Катамнез сроком от 1 года до 5 лет (в среднем 3 года) был отслежен у 95 больных. Всем пациентам была назначена впервые или подвергнута коррекции текущая терапия антиэпилептическими препаратами (АЭП). Эффективность лечения оценивалась на основании дневников приступов, самостоятельно заполняемых больными. Ремиссия была констатирована при полном отсутствии приступов за все время

катамнестического наблюдения, улучшение – при снижении частоты приступов на 50% и более, в остальных случаях терапия расценивалась как неэффективная.

Результаты и обсуждение. После завершения обследования психогенные неэпилептические приступы были констатированы у 17 (10,6%) пациентов, причем у 2 из них отмечалось сочетание эпилептических и неэпилептических припадков. Неэпилептические приступы (психогенные приступы, псевдоприступы) были неоднократно описаны у детей и взрослых, перенесших травму головы [16,127,181]. Наиболее информативным методом диагностики в подобных случаях является ЭЭГ-видеомониторинг. Следует отметить, что большинство пациентов с псевдоприступами, перенесших ЧМТ, и до травмы страдали различными психическими заболеваниями.

Идиопатическая эпилепсия была диагностирована у 7 (4,3%) пациентов, симптоматическая эпилепсия нетравматической этиологии (обусловленная аномалиями развития головного мозга, гипоксически-ишемическими перинатальными повреждениями, цереброваскулярными заболеваниями) – у 5 (3,1%). У 6 (3,4%) обследованных травма головы была следствием, а не причиной приступов. Единственный эпилептический приступ был констатирован у 3 (1,9%) больных. Таким образом, лишь у 123 пациентов из 161 (76,4%) единственным фактором риска развития эпилепсии была ЧМТ.

Полученные результаты служат подтверждением авторитетного мнения экспертов о тенденции к завышению реально существующих показателей распространенности посттравматической эпилепсии, что объясняется ошибочным отношением к данной категории всех пациентов, имеющих эпилептические приступы и травму головы в анамнезе.

После завершения обследования из 123 пациентов с посттравматической эпилепсией фокальная височная эпилепсия была диагностирована у 35 (28,5%), лобная – у 16 (13%), теменная – у 4 (3,3%), затылочная – у 1 (0,8%). Отсутствие эпилептогенных структурных изменений мозга на МРТ, региональной эпилептиформной активности по данным ЭЭГ или противоречие полученных данных клинической картине приступов привело к тому, что у 67 (54,5%) больных была констатирована симптоматическая фокальная эпилепсия с неустановленной локализацией эпилептического очага (нелокализованная симптоматическая фокальная эпилепсия).

Рутинная ЭЭГ не обнаружила патологических изменений у 33,3% обследованных, неэпилептиформные нарушения выявлялись у 22,2%, региональная эпилептиформная активность – у 38,9%, нелокализованная – у 5,6%.

При неинформативности рутинной ЭЭГ ряду больных был проведен ночной ЭЭГ-видеомониторинг, который позволил дополнительно выявить региональную эпилептиформную активность у 10 больных из 13.

МРТ головного мозга не обнаружило патологии у 32,7% обследованных, неэпилептогенные изменения (ретроцереbellлярные кисты, гидроцефалия, атрофия вещества головного мозга и т.д.) выявлялись у 12,1%, умеренно эпилептогенные (кисты, очаги глиоза и т.д.) – у 53,3%, высокоэпилептогенные (склероз гиппокампа) – у 1,9%.

По результатам катамнестического наблюдения ремиссия была достигнута у 31,7% пациентов, улучшение – у 36,6%, отсутствие эффекта от проводимой терапии констатировалось у 31,7%.

На прогноз развития посттравматической эпилепсии оказывает влияние время получения, характер и тяжесть травмы. В нашем исследовании у 9,2% обследованных была констатирована перинатальная травма, на первом десятилетии жизни повреждение получили 18,4% больных, на втором – 26,5%, на третьем – 26,5%, после 30-летнего возраста – 19,4%. Достоверных различий по возрасту получения травмы между лицами мужского и женского пола выявлено не было: в обеих группах подавляющее большинство ЧМТ происходило в первые 3 десятилетия жизни.

По характеру травмы головы подразделяются на проникающие, нанесенные, как правило, летящими с огромной скоростью предметами (например, огнестрельные ранения); и непроникающие, нанесенные тупым предметом (полученные в результате драк, падений, автомобильных аварий и т.д.).

До настоящего времени продолжатся дискуссии о том, что считать легкими, умеренными и тяжелыми травмами. Диагноз «легкой» ЧМТ устанавливается обычно, если отсутствуют какие-либо структурные повреждения головного мозга и неврологические нарушения, за исключением кратковременной потери сознания и амнезии. В свою очередь, тяжелая травма подразумевает объективизированное очаговое или диффузное повреждение мозга или кому, энцефалопатию и/или амнезию, превышающую по продолжительности 24 часа.

В нашем исследовании из 123 пациентов 66 (53,7%) имели в анамнезе тяжелую ЧМТ, 42 (34,1%) – легкую, у 4 (3,3%) была диагностирована травма средней тяжести и у 8 (9%) – неклассифицируемая ЧМТ.

Риск развития посттравматической эпилепсии связан с тяжестью травмы. По данным J. Appegers и соавт. (1980, 1998), пятилетняя накопительная вероятность приступов после легкой, умеренной и тяжелой травмы составила 0,7%, 1,2% и 10% соответственно [10,11]. Факторами риска развития эпилепсии при тупых травмах головы (составивших львиную

долю всех повреждений в нашем исследовании - проникающие ранения с повреждением головного мозга констатировались в анамнезе лишь у 2 пациентов) являются вдавленные переломы черепа и внутримозговые гематомы [11,55,93].

Для оценки влияния тяжести травмы на эффективность лечения эпилепсии была проведена оценка исходов терапии у пациентов двух самых многочисленных групп – с легкими и тяжелыми травмами (табл. 8.1).

Таблица 8.1.

Эффективность лечения у пациентов с легкими и тяжелыми ЧМТ (%)

Тяжесть травмы	Ремиссия	Улучшение	Нет эффекта
Легкая	29,6	40,7	29,7
Тяжелая	37,5	29,2	33,3

Достоверных различий в частоте достижения ремиссии в исследованных группах выявлено не было ($p>0,05$). Это может объясняться тем, что у значительного количества больных, перенесших легкую ЧМТ, развитие эпилепсии было обусловлено другими причинами. Так, по данным Annegers и соавт. (1980, 1998), относительный риск поздних приступов (единичных или многократных) после легкой, умеренной и тяжелой ЧМТ составил 1,5, 2,9 и 17,0. Исходя из этого показателя, после легкой ЧМТ приступы имеют в 2 раза больше шансов быть не связанными с предшествующим повреждением, чем быть связанными с ним [10,11].

У больных, перенесших легкую ЧМТ, в 40% случаев диагностировалась височная эпилепсия, в 5% - лобная, и в 55% - фокальная эпилепсия с неустановленной локализацией эпилептического очага. Последняя констатировалась у пациентов с отсутствием патологических изменений по данным инструментального исследования или противоречия полученных результатов клинической картине приступов. Невозможность анатомической классификации формы эпилепсии у большинства пациентов с легкой травмой головы объясняется неинформативностью доступных методов нейровизуализации. Кроме того, ложноотрицательные заключения МРТ у больных с фокальной эпилепсией могут объясняться недостаточной подготовкой врачей-нейрорентгенологов в области эпилептологии [175]. Следует учитывать и низкую информативность рутинной ЭЭГ у взрослых больных эпилепсией, составляющую, согласно авторитетным данным M. Brodie и S. Schachter (2001), менее 50% [33]. Таким образом, подавляющее большинство пациентов с легкой ЧМТ в анамнезе, у которых была верифицирована локализационная форма эпилепсии, страдали фокальной височной эпилепсией.

Взаимосвязь травмы головы и височной эпилепсии изучалась многими авторами. В частности, В. Swartz и соавт. (2006), исследовавшие патоморфологические изменения ткани мозга у больных с резистентной эпилепсией, подвергнутых оперативному лечению, заключают, что травма головы может быть единственной причиной развития мезиальной височной эпилепсии у людей [163]. R. D'Ambrosio и соавт. (2005), изучив экспериментальную модель посттравматической эпилепсии, делают вывод о разных механизмах эпилептогенеза в неокортексе и гиппокампе. Действительно, в первые 2 месяца после травмы у животных преобладали приступы из лобной и теменной коры и зоны вокруг ушиба. При повторном исследовании, проведенном через 7 месяцев, резко увеличилась частота билатеральных приступов, исходящих из структур переднего гиппокампа. Патоморфологический анализ выявил атрофию в СА1 и СА3 зонах гиппокампа [53]. Эволюция посттравматических приступов у людей напоминает развитие экспериментальной посттравматической эпилепсии у крыс: в первую неделю после травмы приступы носят фокальный характер с вторичной генерализацией, затем возникают типичные височные приступы с редкой вторичной генерализацией [17]. Таким образом, травма может вести как к немедленной потере нейронов в мезиальных структурах височной доли, так и к фокальным посттравматическим приступам в других зонах коры, которые неизвестным пока образом ведут к потере нейронов гиппокампа и провоцируют височные приступы [27].

«Темпорализация» посттравматической эпилепсии (патоморфоз приступов от фокальных приступов, обусловленных раздражением локальных участков коры и/или вторично генерализованных судорожных приступов в типичные «височные» комплексные парциальные пароксизмы) не могла быть выявлена нами у обследованных в виду того, что среди них не было пациентов с дебютом поздних посттравматических приступов, и об эволюции клинической картины заболевания судить можно было лишь по рассказам больных (часто неполным и/или недостоверным).

Склероз гиппокампа был верифицирован по данным МРТ у 3 из 16 больных с височной эпилепсией (из группы легкой ЧМТ). Можно предположить, что при более тщательном нейровизуализационном исследовании (МРТ высокого разрешения с большой частотой срезов и ориентации их коронарной проекции параллельно продольной оси гиппокампа) частота выявления приобретенной патологии мезиальных височных структур, явившаяся последствием перенесенной травмы головы, будет существенно выше [2].

Группы больных с тяжелой и легкой ЧМТ достоверно не отличались друг от друга по такому важному параметру как длительность латентного периода (ЛП) (временного отрезка от момента получения травмы до начала приступов). Для пациентов с тяжелой травмой головы

в анамнезе средняя продолжительность ЛП составляла 4,9 лет, при этом у 52,4% больных из этой группы приступы начались менее чем через год после повреждения, а у 69,9% - менее чем через 5 лет. Пациенты с легкой ЧМТ отличались несколько более коротким латентным периодом – в среднем 4,1 года, у 48,1% пациентов длительность ЛП составила менее 1 года. Нельзя, впрочем, исключить, что ряд больных из данной группы ошибочно связывали возникновение эпилепсии с недавно перенесенной легкой травмой головы. У пациентов с отсутствием структурной патологии головного мозга и легкой ЧМТ в анамнезе причинно-следственная связь между этими событиями не может быть доказана с абсолютной достоверностью. М. Majores и соавт. (2007) констатируют, что при височной эпилепсии (наиболее часто встречающейся у пациентов из группы легкой ЧМТ) период отсутствия приступов, называемый также латентным периодом или периодом эпилептогенеза, характеризуется множественными структурными и функциональными изменениями в веществе мозга, которые не могут быть изучены у людей. Это объясняется тем, что для анализа обычно доступны лишь удаленные на операции ткани мозга у больных с уже сформировавшейся резистентной эпилепсией [112]. Несмотря на то, что формирование склероза гиппокампа (патоморфологической основы мезиальной височной эпилепсии, возникшей в результате повреждения) имеет черты текущего процесса, W. Blume (2006) авторитетно замечает, что достоверных клинических данных о перманентном ухудшении состояния больных с мезиальной височной эпилепсией не получено. Частота и тяжесть приступов, определившаяся в начале болезни, обычно остается стабильной у большинства пациентов [28].

Распределение пациентов с тяжелой ЧМТ по локализационным формам фокальной эпилепсии объясняется наличием у большинства из них структурных изменений вещества мозга, обусловленных травмой. Височная эпилепсия была диагностирована у 24,2% больных из этой группы, лобная – у 19,7%, теменная – у 6,1%, нелокализованная – у 50%.

На основании анализа всего массива обследованных больных было установлено, что неблагоприятными прогностическими факторами, ассоциирующимися с отсутствием эффекта от медикаментозной терапии, были высокая частота приступов ($r=0,45$; $p<0,05$) и большая продолжительность активной эпилепсии ($r=0,3$; $p<0,05$). Такие параметры, как возраст получения травмы, длительность латентного периода, клинические особенности приступов (фокальные или вторично генерализованные), наличие и характер патологических изменений по данным ЭЭГ и МРТ не продемонстрировали достоверного влияния на прогноз заболевания.

Заключение и выводы. Согласно полученным данным, посттравматическая эпилепсия встречается существенно реже, чем диагностируется, вследствие ошибочной постановки подобного диагноза всем пациентам, страдающим эпилептическими (а иногда и неэпилептическими) приступами и имеющим в анамнезе травму головы без установления причинно-следственной связи между данными фактами. Мужчины составляют около $\frac{3}{4}$ больных с верифицированной посттравматической эпилепсией. Львиная доля травм, как у мужчин, так и у женщин приходится на первые 3 десятилетия жизни. Пациенты с легкой ЧМТ в анамнезе чаще страдают височной эпилепсией, что объясняется большей уязвимостью мезиальных височных структур к повреждающим воздействиям. Напротив, у больных с тяжелыми травмами головы чаще наблюдается неокортикальная эпилепсия, обусловленная структурным повреждением головного мозга определенной локализации. При ведении пациентов с посттравматической эпилепсией следует помнить о феномене патоморфоза «ранней» неокортикальной эпилепсии в «позднюю» мезиальную височную, что, теоретически, может как служить причиной неэффективности медикаментозной терапии, так и открывать дорогу к оперативному лечению эпилепсии у таких пациентов. Клинические особенности заболевания (характер приступов, частота выявления патологии на ЭЭГ и МРТ, частота достижения ремиссии) у таких больных принципиально не отличаются от симптоматических фокальных эпилепсий другой этиологии. Предикторами неэффективности терапии АЭП служат высокая частота приступов и большая продолжительность активной эпилепсии.

9. Эпилепсия у женщин репродуктивного возраста

Введение. Взаимосвязь между эпилепсией и гормональными расстройствами на протяжении многих лет иллюстрировалась исключительно одним феноменом, имеющим, впрочем, определенное диагностическое значение – повышением концентрации пролактина в крови после генерализованных судорожных приступов. Однако в дальнейшем взаимовлияние эпилепсии и эндокринной системы стало изучаться в основном в контексте репродуктивной функции. Последнее имеет особое значение у женщин, у которых способность к деторождению в огромной степени определяет успешность жизненного сценария и качество жизни.

В регуляции репродуктивной функции принимают участие мозговые структуры, являющиеся составной частью гипоталамо-гипофизарно-генитальной системы. Начальным звеном этой оси являются синтезирующие гонадотропный рилизинг гормон (ГРГ) нейроны, расположенные в диагональной полоске Брока, терминальной пластинке и преоптической области гипоталамуса. В свою очередь, ГРГ регулирует секрецию гипофизом гонадотропных гормонов – фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ). Согласованность работы центрального отдела этой системы необходима для реализации репродуктивной функции [61].

Очевидно, что нарушение секреции гонадотропных гормонов вследствие приступов ведет к дисфункции механизма обратной связи между половыми гормонами и ЛГ и ФСГ, что, в свою очередь, объясняет высокую распространенность сексуальных расстройств и бесплодия у больных эпилепсией [26].

Материалы и методы. Среди 447 женщин 18-55 лет, обратившихся за специализированной помощью к epileптологу, было выявлено 64 пациентки, у которых во время течения активной эпилепсии отмечались различные типы расстройств репродуктивной функции. Возраст дебюта заболевания варьировал от 2 до 45 лет, длительность активной эпилепсии – 3 до 42 лет. Обследование включало клинический и неврологический осмотр, рутинную ЭЭГ и/или ЭЭГ-видеомониторинг, МРТ головного мозга, лабораторные анализы. Катамнез сроком от 1 года до 5 лет (в среднем 3 года) был отслежен у 56 из 64 больных. Всем пациенткам была назначена впервые или подвергнута коррекции текущая терапия антиэпилептическими препаратами (АЭП). Эффективность лечения оценивалась на основании дневников приступов, самостоятельно заполняемых больными. Ремиссия была констатирована при полном отсутствии приступов за все время катамнестического наблюдения, улучшение – при снижении частоты приступов на 50% и более, в остальных

случаях терапия расценивалась как неэффективная. Нарушения репродуктивных функций оценивались при помощи сбора анамнеза, клинического осмотра, данных лабораторных исследований, включавших изучение концентрации половых гормонов в плазме крови, а также дневников приступов, где пациентки отмечали дни менструации.

Результаты и обсуждение.

Начало приступов до менархе отмечалось у 25% пациенток, наиболее часто эпилепсия дебютировала в возрасте 13-20 лет – у 37,5% больных, на третьем и четвертом десятилетии жизни припадки начинались у 25% и 10,9% соответственно. Лишь у 1 (1,6%) больной начало приступов отмечалось после 40 лет.

Длительность активной эпилепсии составляла менее 5-и лет у 10,9% пациенток, 6-10 лет – у 26,6%, 11-15 лет – у 21,9%, 16-20 лет – у 20,3%, 21 год и более – у 20,3%.

Таким образом, у большинства больных приступы персистировали в течение длительного времени, что послужило причиной назначения АЭП в 83,6% случаев, при этом в 41,2% они использовались в недостаточных дозах и/или нерациональных комбинациях.

Частота приступов на момент обследования варьировала от единичных за весь период заболевания у 12,7% пациенток до ежедневных, которые отмечались у 9,5%. У большинства обследованных частота приступов составляла от 1 до 10 в месяц (55,6%), несколько приступов в год регистрировалось у 22,2% больных.

Изолированные генерализованные судорожные приступы (ГСП) констатировались у 27% пациенток, изолированные фокальные (ФП) – у 14,3%. В большинстве случаев (58,7%) у больных отмечалось сочетание ФП и ГСП.

После проведения ЭЭГ отсутствие патологических изменений определялось у 31,1% пациенток, очаговые или диффузные неэпилептиформные изменения – у 14,8%, региональная эпилептиформная активность – у 27,9%, диффузная – у 26,2%.

Проведение МРТ не выявило патологических изменений у 53,6% больных, неэпилептогенные структурные аномалии мозга обнаруживались у 26,8%, эпилептогенные – у 16,1%, высокоэпилептогенные – у 3,6%.

Появление или учащение приступов, связанное с менструальным циклом, получило название катамениальной эпилепсии (КЭ). Критерием диагностики КЭ является двукратное увеличение ежедневной частоты приступов, происходящее обычно в перименструальный период, во время овуляции или лютеиновой фазы. Двукратное увеличение частоты приступов как критерий отличия катамениальной и некатамениальной эпилепсии было предложено на основании изучения дневников приступов у большого количества страдающих эпилепсией женщин. Было установлено, что учащение приступов в 1,6-1,8 раза

в перименструальном периоде, во время овуляции или в течение лютеиновой фазы по сравнению с другими фазами менструального цикла служит достоверным признаком, отличающим женщин с гормонально-зависимой эпилепсией от пациенток без таковой [83].

Учащение приступов во время овуляции происходит вследствие увеличения соотношения эстрадиол/прогестерон [83]. По данным Т. Backström (1976), впервые изучившего взаимосвязь между уровнем половых гормонов и частотой приступов, учащение генерализованных приступов имело положительную корреляционную связь с увеличением соотношения эстрадиол/прогестерон, и отрицательную – с концентрацией прогестерона (т.е. чем выше концентрация прогестерона, тем реже приступы и наоборот) [14]. Учащение приступов в перименструальном периоде – основной клинический паттерн КЭ – связано со снижением концентрации прогестерона [67,88,138]. Овуляция, характеризующаяся максимальным уровнем индекса эстрадиол/прогестерон, также проявляется учащением приступов. Третьим паттерном КЭ является эксацербация приступов во время лютеиновой фазы, связанная с неадекватной секрецией ФСГ и снижением концентрации прогестерона [83].

В нашем исследовании диагноз КЭ, базирующийся на вышеуказанных критериях, был установлен 30 пациенткам. В подавляющем большинстве случаев (24 из 30, 80%) учащение приступов отмечалось в перименструальный период, у 5 (16,7%) эксацербация припадков наступала во время лютеиновой фазы и у 1 (3,3%) – во время овуляции. Можно предположить, что истинная частота овуляторного и лютеинового паттернов КЭ в действительности выше, однако однозначное отнесение приступов к данным фазам цикла вызывает куда большие сложности, чем очевидная взаимосвязь приступов и менструаций. У 2-х пациенток данной группы была диагностирована идиопатическая генерализованная эпилепсия (ИГЭ) ювенильного возраста, реализующаяся изолированными ГСП. Назначение монотерапии АЭП первой очереди выбора (вальпроат, топирамат) позволило добиться полной ремиссии в обоих случаях. Из 28 больных с симптоматическими (СФЭ) и криптогенными (КФЭ) фокальными эпилепсиями височная была диагностирована у 20 (71,4%), лобная – у 6 (21,4%), нелокализованная фокальная эпилепсия – у 2 (7,2). Эффективность лечения больных данной группы была существенно ниже. Среди 26 пациенток с отслеженным катамнезом ремиссия была достигнута только у 5 (19,2%), улучшение констатировалось у 13 (50%), отсутствие эффекта от лечения – у 8 (30,8%). Высокая частота приступов до назначения/коррекции терапии ассоциировалась с неэффективностью лечения ($r=0,3$; $p<0,05$).

Нарушения менструального цикла (МЦ) в нашем исследовании были выявлены у 25 пациенток, у 4 (16%) констатировалась аменорея, у 21 (84%) – дисменорея. Подобные расстройства, обусловленные нарушением секреции гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, многократно описывались у женщин с эпилепсией в структуре целого ряда синдромов. Снижение способности гипоталамуса секретировать ГРГ а гипофиза – ФСГ и ЛГ ведет к гонадотропному гипогонадизму – нарушению сексуальной функции вследствие недостаточного стимулирования половых желез гонадотропными гормонами. Данный синдром (или его признаки) многократно описан как у мужчин, так и у женщин с эпилепсией [83,84,120]. По данным А. Herzog (2002), гипогонадотропный гипогонадизм в виде снижения секреции гонадотропных гормонов и нарушения менструального цикла и/или бесплодия констатировался у 12% женщин с височной эпилепсией по сравнению с 1,5% в общей популяции [84]. Кроме того, примером нарушения обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-гонадной системе служит синдром поликистозных яичников (СПКЯ), проявляющийся гиперандрогемией и ановуляторными циклами. Распространенность СПКЯ у женщин с височной эпилепсией составляет 10-25% по сравнению с 4-6% в общей популяции [84]. Одной из возможных причин развития данного синдрома являются центральные нарушения вследствие отклонений в нормальной стимуляции яичников ЛГ и ФСГ. Гормональный дисбаланс ведет к формированию из незрелых фолликулов кист, секретирующих тестостерон.

Нарушения МЦ среди обследованных ассоциировались с избыточным весом в 44% случаев, овариальными кистами и/или СПКЯ – в 20%. Несмотря на то, что развитие СПКЯ связывают с приемом вальпроатов (ВПА), нет достоверных данных о том, вызывают ли ВПА развитие данного синдрома, усугубляют или имитируют его за счет повышения уровня андрогенов. Последний эффект ВПА описан как у женщин, так и у мужчин и связан, очевидно, с ингибированием ароматазы – фермента, участвующего в превращении тестостерона в эстрогены [76]. При обследовании 93 женщин, длительное время страдающих фокальной эпилепсией, СПКЯ (гиперандрогемия и олигоменорея или аменорея) был диагностирован в 10,6% случаев. Частота развития СПКЯ достоверно не различалась у пациенток, принимавших карбамазепин (n=20; 10%), ВПА (n=18; 11,1%) и не получавших АЭП (n=19; 10,5%) [19]. В нашем исследовании 7 (28%) пациенток связывали нарушение МЦ с началом приема ВПА, 3 (12%) – карбамазепина. Тем не менее, прием ВПА не продемонстрировал достоверной связи ($p>0,05$) ни с возникновением ожирения, ни с формированием овариальных кист/СПКЯ.

После коррекции лечения нормализация МЦ была констатирована у 48% пациенток. Ремиссия среди больных данной группы отмечалась в 57,1% случаев, улучшение – в 14,3%, отсутствие эффекта – в 28,6%. Эффективность терапии АЭП коррелировала с нормализацией МЦ ($r=0,52$; $p<0,001$), а прием ВПА, напротив – с отсутствием эффекта от лечения ($r=0,64$; $p<0,001$).

Дебют приступов во время беременности констатировался у 11 пациенток из 64 (17,2%), кроме того, у 1 (1,6%) больной начало приступов совпало с менархе, а у 1 (1,6%) припадки начались во время родов. Очевидно, что помимо гормональных изменений, в данной группе больных дополнительными провокаторами приступов могли быть такие факторы, как эмоциональный стресс, нарушение привычного образа жизни, метаболические изменения и прием сопутствующих препаратов.

Выводы и заключение. Согласно полученным данным, распространенность расстройств репродуктивной функции у женщин детородного возраста, больных эпилепсией, составляет 14,3% (64 из 447). Основными типами вышеуказанных нарушений является КЭ и нарушения МЦ. Эффективность лечения у пациенток с КЭ зависит от формы эпилепсии и частоты приступов. При недостаточной эффективности АЭП улучшения у данной группы больных можно ожидать после менопаузы, так, по данным С. Harden и соавт. (1999), в постменопаузе, когда уровни как эстрадиола, так и прогестерона становятся стабильными и очень низкими, большинство женщин с КЭ отмечают снижение частоты приступов [74].

Нарушения МЦ у женщин с эпилепсией часто ассоциируются с избыточным весом, структурными аномалиями яичников и могут быть обусловлены началом приема АЭП. Достижение ремиссии способствует нормализации МЦ. Учитывая ассоциацию приема ВПА с неэффективностью лечения, у женщин с эпилепсией, страдающих нарушениями МЦ, предпочтение, очевидно, должно отдаваться АЭП нового поколения, не влияющих на ферментативную активность печени и гормональную функцию.

10. Комплаентность

Введение. Комплаентностью (от англ. compliance – соблюдение обязательств) называется точное выполнение пациентом предписаний врача. Отсутствие комплаентности (некомплаентность) – актуальная проблема для всех областей клинической медицины. Отказ от антиэпилептических препаратов (АЭП) или их прием в заведомо недостаточных дозах может повлечь за собою целый ряд серьезных нежелательных последствий как для самого пациента, так и для системы здравоохранения.

Несмотря на желание избавиться от приступов и осознание важности регулярного приема препаратов, многие пациенты с эпилепсией не принимают лекарства так, как предписано. Результаты почтового опроса, проведенного в обширной популяции, свидетельствуют, что многие больные пропускали прием АЭП и знали, что результатом этого были эпилептические приступы [46].

Целью нашего исследования была оценка уровня комплаентности у большой популяции пациентов с эпилепсией, выявление причин некомплаентности, а также факторов, снижающих комплаентность в данной когорте больных.

Материалы и методы. Было обследовано 977 пациентов, обратившихся к эпилептологу за специализированной помощью. Диагноз эпилепсии был подтвержден у 844 больных, 411 мужчины и 433 женщин в возрасте от 18 до 82 лет. Обследование включало клинический и неврологический осмотр, рутинную ЭЭГ и/или ЭЭГ-видеомониторинг, МРТ головного мозга, лабораторные анализы. Катамнез длительностью от 6 месяцев до 5 лет (в среднем 3 года) был отслежен у 619 больных. Всем пациентам была назначена впервые или подвергнута коррекции текущая терапия антиэпилептическими препаратами (АЭП). Частота приступов и регулярность приема АЭП оценивались на основании опроса больных, а также при помощи дневников приступов, где пациенты отмечали прием лекарств. Частота приступов также оценивалась на основании дневников приступов. Ремиссия констатировалась при полном отсутствии приступов за все время катамнестического наблюдения, улучшение – при снижении частоты приступов на 50% и более, в остальных случаях терапия расценивалась как неэффективная.

Результаты и обсуждение. Для оценки комплаентности существует множество методов, ни один из которых нельзя считать идеальным. Наиболее простой метод – подсчет оставшихся в упаковке таблеток и сравнение их реального количества с рассчитанным заранее. Таким способом оценивается комплаентность в большинстве исследований новых АЭП, однако он

практически неприменим в повседневной практике, где за промежутки времени между визитами к врачу пациент, как правило, использует несколько упаковок лекарства.

Определение концентрации препаратов в крови, необходимое в целом ряде случаев, малоэффективно для определения комплаентности, что связано с коротким периодом полувыведения большинства АЭП. «Достаточная» концентрация АЭП в плазме, определенная во время визита в клинику, не может экстраполироваться на интервал между визитами. По данным J. Cramer и соавт. (1990), комплаентность составляет в среднем 82% в течение 5 дней до и после визита, снижаясь в интервале между визитами до 67% ($p < 0,05$) [49]. При возникновении приступов между визитами в клинику, трудно установить их причинно-следственную связь с пропуском препарата, ориентируясь на показатели концентрации препарата в плазме, определенные во время визитов. По тем же причинам трудно установить взаимосвязь появления дозозависимых побочных эффектов с превышением рекомендованной дозы препарата.

Выявление некомплаентности особенно важно в клинических исследованиях, где персистирующие эпилептические приступы трактуются как доказательство неэффективности нового АЭП. Наиболее эффективным методом оценки комплаентности в данном случае служит, очевидно, использование электронной системы MEMS (упаковки для лекарств с вживленным в крышку микрочипом) [48]. При каждом визите пациента данные о времени и количестве открываний упаковки передаются на персональный компьютер врача в виде календаря приема препарата (при этом пациенту сообщается, что он должен открывать упаковку с лекарствами только для приема таблеток). Сопоставляя полученные данные с дневником приступов можно судить о причинно-следственной связи последних с нарушениями схемы приема АЭП.

В нашем исследовании комплаентность пациентов основывалась на основании предоставленных ими же данных, подобный аспект комплаентности, очевидно, можно назвать «декларируемой комплаентностью» или «комплаентностью by proxy». Опрос пациентов и изучение дневников приема лекарств малоэффективны для выявления единичных пропусков приема препарата, однако позволяют обнаружить такие важные аспекты некомплаентности, как игнорирование врачебных предписаний, использование заведомо неадекватных доз АЭП, замена препарата аналогом и многое другое.

По результатам катamnестического наблюдения в полном объеме выполняли врачебные рекомендации лишь 262 (42,3%) пациентов. У 193 (31,2%) больных констатировались нарушения в виде приема препарата в более низких или высоких дозах, единичные пропуски приема лекарства, замена АЭП на аналоги других фирм-производителей, использование

дополнительных препаратов разных групп для «усиления лечебного эффекта» и т.д. Однако эти нарушения, по нашему мнению, не могли существенно повлиять на частоту приступов, поэтому пациенты данной группы были отнесены к разряду «условно комплаентных». Оставшиеся 164 (26,5%) больных полностью игнорировали врачебные рекомендации, что проявлялось отказом от приема АЭП или произвольной заменой его на препарат с другим механизмом действия, а также приемом лекарств в заведомо неантikonвульсивных дозах («некомплаентные пациенты»).

Основным фактором некомплаентности в нашем исследовании был прием АЭП в меньших, по сравнению с рекомендованными врачом, дозах, что констатировалось у 243 (39,3%) больных. Однако лишь у 50 (8,1%) обследованных прием низких доз препаратов объяснялся наличием побочных эффектов. Не принимали АЭП 76 (12,3%) пациентов, превышение рекомендованных доз констатировалось у 72 (11,6%), 48 (7,8%) больных отказывались от приема назначенных медикаментов. Свой вклад в структуру некомплаентности вносили и социальные факторы. Так 44 (7,1%) обследованных не принимали АЭП вследствие отказа в его бесплатной выдаче по месту жительства, 59 (9,5%) были вынуждены по тем же причинам принимать вместо рекомендованного АЭП его более дешевый аналог. Последнее не только отражает неспособность ряда пациентов приобретать АЭП за свой счет, но в ряде случаев иллюстрирует отношение больных к лечению: ответственность за прием АЭП полностью перекладывается на государство и при задержке выдачи препарата его использование прекращается.

Комплаентность пациента невозможно предсказать заранее. Уровень интеллекта, социально-экономический статус, образование и возраст не коррелируют с уровнем комплаентности [47]. На момент завершения исследования выполняли врачебные рекомендации 478 (77,2%) больных, 141 (22,8%) пациент был отнесен к разряду некомплаентных. Была оценена корреляция уровня комплаентности с такими параметрами, как схема используемой терапии (моно- или политерапия), наличие побочных эффектов, выраженность коморбидных тревожных и депрессивных расстройств, частота приступов, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, эффективность лечения. Единственным признаком, достоверно коррелирующим с некомплаентностью, была неэффективность медикаментозной терапии ($r = 0,33$; $p < 0,05$). Не вызывает сомнения, что несоблюдение врачебных рекомендаций ведет к неэффективности лечения, проявляющейся персистенцией эпилептических приступов. Однако взаимосвязь некомплаентности и отсутствия ответа на терапию носит более сложный характер. Неэффективность АЭП порождает у пациентов пессимизм и неверие в возможность избавления от приступов, что ведет к некомплаентности, и если в ответ на

нарушения схемы приема препаратов частота приступов существенно не увеличивается, больные утверждают во мнении, что регулярность приема АЭП не влияет на течение заболевания. Некомплаентность, в свою очередь, ведет к заведомой неэффективности лечения, замыкая порочный круг.

Для криптогенных и симптоматических фокальных эпилепсий после «медового месяца», характеризующегося хорошим ответом на терапию, характерно развитие резистентной эпилепсии со стабильной частотой приступов, мало зависящей от приема АЭП [1,28]. Одной из причин возобновления приступов у таких больных является развитие толерантности к АЭП, которую можно разделить на фармакокинетическую (изменения в распределении и метаболизме препарата) и фармакодинамическую (адаптационные изменения мишеней препарата, прогрессирующее течение эпилепсии). Толерантность к АЭП может носить перекрестный характер [1,12,109,140,152].

Пациенты, много лет страдающие симптоматической или криптогенной фокальной эпилепсией, нередко скептически относятся к возможности излечения и отказываются от приема АЭП «нового поколения» и/или изменения схемы терапии, однако неэффективность лечения в данной когорте больных в основном связана с особенностями эпилептического синдрома, а не с некомплаентностью.

Заключение. Недостаточная эффективность лечения эпилепсии служит мотивом для разработки все новых и новых АЭП, но, к сожалению, не один из них не сможет повлиять на комплаентность пациентов. Лишь немногие пациенты намеренно не исполняют врачебных предписаний, но такие формы некомплаентности, как прием недостаточных или, наоборот, завышенных, доз АЭП, встречаются очень часто. Для предсказания превентивного поведения пациентов была создана «Доверительная Модель Здоровья» (The Health Belief Model), разработанная, по аналогии с инструментами для оценки качества жизни, на основе собственных оценок больного [22]. Согласно полученным данным, для комплаентности пациента необходима мотивация (желание избавиться от приступов), знания о том, как правильно принимать лекарства, а также поддержка со стороны семьи и системы здравоохранения. Как это ни парадоксально, хороший контроль приступов в ряде случаев ведет к беспечности в отношении приема лекарств, что, в свою очередь, может повлечь за собой рецидив припадков. Несмотря на то, что образование пациентов – очень важный фактор для достижения успеха, хорошая информированность не тождественна высокой комплаентности, что подтверждается снижением последней после прекращения обучения [116]. Это заключение подтверждается высокой частотой некомплаентности у пациентов с

медицинским образованием. Согласно авторитетному мнению J. Urquhart (1993) «сама по себе осведомленность недостаточно влияет на приоритеты пациента» [173].

Таким образом, для увеличения комплаентности пациентов необходимо сочетание целого ряда факторов: доступность и удобство приема АЭП, мотивация, информированность, регулярное общение с лечащим врачом. Не вызывает сомнения, что работа по всем вышеуказанным направлениям существенно повысит эффективность лечения больных эпилепсией.

11. Качество жизни при эпилепсии

Введение. В 40-х годах XX века ВОЗ было сформулировано определение здоровья человека, согласно которому “здоровье – это состояние полного физического, психического и социального благополучия, а не просто отсутствие заболевания или физического недостатка”. На основе этого определения была создана концепция качества жизни (КЖ), в соответствии с которой КЖ определяется как удовлетворенность человека своим физическим, психическим и социальным благополучием во всех аспектах его функционирования в обществе. Изучение КЖ имеет особенное значение при хронических заболеваниях (таких, как эпилепсия), при которых психические и социальные проблемы выходят далеко за пределы перечня обычных симптомов болезни [51]. Связанное со здоровьем качество жизни (СЗКЖ) можно разделить на 3 основных компонента:

- физическое здоровье (к нему относится общее самочувствие, ежедневная активность, боль, приступы, побочные эффекты лекарств, сила, способность ходить);
- психическое здоровье (настроение, чувство собственного достоинства, отношение к своему состоянию, ощущение стигматизации);
- социальное здоровье (социальная активность, межличностные взаимоотношения). В исследование СЗКЖ не включаются экономические факторы, а также особенности окружающей среды, влияющие на общее КЖ.

К сожалению, нередко встречаются случаи совершенно разной оценки врачом и пациентом КЖ последнего, несмотря на первоначальные ожидания совпадения получаемых данных. Таким образом, при оценке влияния на больного собственно эпилепсии, а также ее лечения, СЗКЖ способно предоставить важную информацию, дополняющую традиционные исследования, сосредоточенные на приступах и побочных эффектах антиэпилептических препаратов (АЭП). В настоящее время инструменты для оценки СЗКЖ в основном используются в исследованиях новых АЭП, а также у пациентов, подвергнутых оперативному лечению [15,44,50,51,150]. Однако подобные опросники должны применяться и в широкой медицинской практике, что позволит получить информацию о проблемах пациентов, связанных с диагнозом, психосоциальными аспектами жизни, приступами и лечением. Кроме того, точка зрения пациента важна для оценки не только психологических и социальных аспектов, но и медицинских исходов (приступов, побочных эффектов АЭП), оцениваемых ранее исключительно врачами.

Целью нашего исследования было изучение влияния клинических особенностей заболевания, социального и профессионального статуса на общую оценку СЗКЖ у пациентов с различными формами эпилепсии.

Материалы и методы. В исследование было включено 132 больных эпилепсией, 57 мужчин и 75 женщин в возрасте от 19 до 63 лет. Возраст дебюта заболевания варьировал от первых дней жизни до 56 лет, длительность активной эпилепсии - от 2 до 44 лет. Обследование включало клинический и неврологический осмотр, рутинную ЭЭГ и/или ЭЭГ-видеомониторинг, МРТ головного мозга, лабораторные анализы. Катамнез сроком от 1 года до 5 лет (в среднем 3 года) был отслежен у 125 больных. Всем пациентам была назначена впервые или подвергнута коррекции текущая терапия АЭП. Эффективность лечения оценивалась на основании дневников приступов, самостоятельно заполняемых больными. Ремиссия была констатирована при полном отсутствии приступов за все время катамнестического наблюдения, улучшение – при снижении частоты приступов на 50% и более, в остальных случаях терапия расценивалась как неэффективная. Социальный и профессиональный статус пациентов был изучен при помощи опроса и анкетирования. Для выявления сопутствующих тревожных и/или депрессивных расстройств применялась «Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital anxiety and depression scale, HADS). Исследование СЗКЖ проводилось с помощью инструмента «Качество жизни при эпилепсии – 31», версия 1 (Quality of Life in Epilepsy, QOLIE-31, version 1).

Результаты и обсуждение. Структурные изменения при проведении нейровизуализации были выявлены у 49,1% больных, в том числе умеренно эпилептогенные – у 21,4%, высокоэпилептогенные – у 7,1%. Таким образом, эпилептогенные изменения на МРТ выявлялись лишь у 1/3 пациентов, что можно объяснить как несовершенством используемой аппаратуры, так и недостаточной подготовкой нейрорентгенологов в области эпилептологии. Так, по данным Von Oertzen и соавт. (2002), пациенты с резистентной парциальной эпилепсией получают ложноотрицательные заключения МРТ почти в 60% случаев [175]. Эпилептиформная активность при проведении ЭЭГ и/или ЭЭГ-видеомониторинга выявлялась у 58,8%, в т.ч. региональная – у 39,5%, диффузная – у 19,3%. При однократной рутинной ЭЭГ у взрослых частота выявления эпилептиформной активности составляет менее 50% [34]. Для повышения частоты ее выявления используются повторные исследования, а также регистрация ЭЭГ во время сна (наиболее предпочтительным является ночной ЭЭГ-видеомониторинг). Клиническая практика показывает, что у пациентов с криптогенными и симптоматическими парциальными эпилепсиями ЭЭГ с депривацией ночного сна или ранним насильственным пробуждением (последнее особенно информативно

в диагностике ювенильной миоклонической эпилепсии) редко выявляет эпилептиформную активность. Таким пациентам показано проведение ночного ЭЭГ-видеомониторинга, который в нашем исследовании обнаружил эпилептиформную активность в 26 случаях из 28. После завершения обследования у 10,6% пациентов была диагностирована идиопатическая генерализованная эпилепсия (ИГЭ), у 58,8% - криптогенная, и у 30,5% - симптоматическая парциальная эпилепсия, которая была разделена по анатомическому признаку на лобную, височную и т.д. (табл. 11.1).

Таблица 11.1.

Распределение обследованных пациентов по формам заболевания (%)

Форма эпилепсии	Количество больных
ИГЭ	10,6
Лобная эпилепсия	22,0
Височная эпилепсия	26,5
Теменная эпилепсия	0,8
Затылочная эпилепсия	1,5
Нелокализованная эпилепсия	38,6

Нелокализованная эпилепсия (т.е. парциальная эпилепсия с неустановленной зоной начала приступов) диагностировалась у пациентов с отсутствием патологии при проведении ЭЭГ и МРТ или их противоречии клинической картине приступов. На основании частоты приступов больные были разделены на 4 группы: с приступами реже 1 раза в год – «очень редкие» - у 15,8% обследованных, от 1 до нескольких в год – «редкие» - у 24,1%, с несколькими приступами в месяц – «частые» - у 51,9%, с ежедневными или практически ежедневными – «очень частые» - у 10,9%.

Таким образом, у большинства пациентов отмечалось несколько приступов ежемесячно. В нашем исследовании частота приступов имела достоверную отрицательную корреляционную связь с общей оценкой СЗКЖ ($r=-0,22$; $p<0,05$), таким образом, высокая частота приступов ассоциировалась с низкой оценкой СЗКЖ и наоборот.

После назначения или коррекции лечения свободными от приступов стали 46,3% больных, улучшение было достигнуто у 23,6%, неэффективность терапии констатировалась у 30,1%.

Хороший эффект от лечения ассоциировался с более высоким уровнем общего СЗКЖ ($r=0,25$; $p<0,05$), что соответствует приведенным выше данным о влиянии частоты приступов на оценку СЗКЖ.

Большинство включенных в исследование пациентов составили лица молодого возраста: 58,3% обследованных были моложе 30 лет (табл. 11.2). Возраст больных на момент обследования имел достоверную отрицательную корреляционную связь с общей оценкой СЗКЖ ($r=-0,38$; $p<0,05$).

Таблица 11.2.

Распределение обследованных больных по возрасту

Возраст	Количество больных	%
19-29	77	58,3
30-39	21	15,9
40-49	13	9,8
50-59	14	10,6
60 и старше	7	5,3

С целью объяснения этого феномена пациенты были разделены на 3 возрастные группы: в первую вошли 56 человек в возрасте 19-25 лет, во вторую – 43 больных 26-40 лет, в третью – 33 пациента 41-63 лет. В дальнейшем за 100% принимается количество больных в каждой группе.

Для оценки влияния на СЗКЖ клинических особенностей заболевания у всех пациентов, помимо частоты приступов, оценивались:

- наличие тяжелых сопутствующих неврологических или соматических заболеваний (включая органические поражения головного мозга, лежащие в основе эпилепсии, такие, как опухоли мозга, ЧМТ, воспалительные заболевания мозга и его оболочек и т.д.);
- наличие выраженных побочных эффектов АЭП (к таким были отнесены все негативные эффекты, которые имели четкую причинно-следственную связь с назначением АЭП и на которые пациенты предъявляли активные жалобы) (табл. 11.3).

У пациентов старшего возраста отмечается закономерная тенденция к возрастанию числа сопутствующих заболеваний по сравнению с лицами из II группы, в то же время соотношение пациентов в исследованных группах по частоте приступов, а также наличие выраженных побочных эффектов АЭП у больных разного возраста не показали достоверных различий ($p>0,05$). Суммарная частота выявления побочных эффектов АЭП у пациентов всех групп составила 42,5%, их наличие достоверно коррелировало с низким баллом общего СЗКЖ ($r=0,35$; $p<0,05$).

Таблица 11.3.

Клинические особенности эпилепсии и наличие сопутствующих заболеваний в исследуемых группах (%)

Группы	Частота приступов				Сопутствующие заболевания (наличие)	Побочные эффекты АЭП (наличие)
	Очень редкие	Редкие	Частые	Очень частые		
I группа (19-25 лет)	23,2	23,2	41,1	12,5	17,3	38,2
II группа (26-40 лет)	16,3	23,3	55,7	4,7	7,7	46,5
III группа (41-63 года)	3,0	24,2	66,7	6,1	29,0	44,8

Основные социальные показатели в группах приведены в табл. 11.4.

Таблица 11.4.

Некоторые социо-профессиональные показатели обследованных пациентов (%)

Группы	Уровень образования		Работающие (в т.ч. неполный рабочий день)	Учащиеся	Состояние в браке (включая гражданский брак)	Наличие детей
	Среднее	Высшее (в т.ч. незаконченное высшее)				
I группа (19-25 лет)	45,5	54,5	29,6	33,9	11,1	9,3
II группа (26-40 лет)	48,7	51,3	82,1	4,7	38,5	35,9
III группа (41-63 года)	60,6	39,4	48,5	0	81,8	87,9

Пациенты с эпилепсией могут ощущать (или видеть в реальности) свое «отдаление» от привычной социальной группы или повседневной активности. Больные чувствуют свое отличие от обычных людей, когда вынуждены принимать лекарства во время обеденного перерыва, не могут получить права на управления автомобилем или доступ к некоторым видам деятельности, опасаются, что АЭП могут быть обнаружены в анализах мочи во время

медицинского осмотра, проводимого их работодателями, а также презрения окружающих в случае, если приступ произойдет публично. Эпилепсия отличается от подавляющего большинства других (в том числе и неврологических) заболеваний наличием юридических ограничений и требований, предъявляемым пациентам с этой нозологией.

Больные эпилепсией часто боятся ходить на свидания, вступать в брак (опасаясь приступов во время полового акта и возможного снижения фертильности), беременеть (учитывая большой риск осложнений во время беременности и врожденных аномалий у плода), быть родителями (так как приступ может случиться во время укачивания или кормления ребенка). В значительном числе случаев пациенты с эпилепсией испытывают трудности с устройством на работу, многие взрослые больные остаются безработными или работают неполный рабочий день. Это влечет за собой низкий уровень доходов и невозможность получить всю необходимую медицинскую помощь.

Вопреки традиционно пессимистическому мнению относительно возможности трудоустройства больных эпилепсией, обращает на себя внимание достаточно высокая степень занятости на работе у пациентов II-ой группы (пациентов активного трудоспособного возраста). Низкий процент работающих среди молодых пациентов может объясняться, помимо влияния заболевания, тем, что многие больные из этой группы продолжают учебу в ВУЗах, а также сложностью трудоустройства специалистов, не имеющих стажа работы. Тем не менее, частота занятости на работе, вступления в брак и наличия детей среди всех групп обследованных безусловно ниже, чем в популяции в целом. В нашем исследовании приведенные социальные и профессиональные параметры соответствуют общим тенденциям: увеличение числа лиц с высшим образованием (что связано с большей доступностью последнего) и снижение частоты вступления в брак и рождения детей у лиц молодого и среднего возраста (что можно объяснить социокультурными и экономическими условиями, сложившимися в современном обществе). Приведенные данные не могут полностью объяснить снижение уровня СЗКЖ у пациентов по мере их старения: такие параметры, как наличие сопутствующих заболеваний, уровень образования и состояние в браке не продемонстрировали четкой взаимосвязи с общей оценкой СЗКЖ. С более высокими показателями общего СЗКЖ ассоциировалась занятость на работе ($r=0,26$; $p<0,05$), уровень которой был минимален у молодых пациентов, а также наличие детей ($r=0,25$; $p<0,05$). Можно предположить, что ассоциация наличия работы и детей с более высоким СЗКЖ объясняется тем, что данные параметры являются «маркером» большей социальной успешности, способности трудиться, вступать в брак и содержать семью.

При анализе влияния социального статуса пациентов на СЗКЖ следует учитывать, что часть пациентов среднего и пожилого возраста вступили в брак и завели детей до начала заболевания. По возрасту дебюта заболевания обследованные пациенты были распределены следующим образом (табл. 11.5).

Таким образом, более чем в половине случаев заболевание дебютировало до 20 лет, т.е. до начала активной трудовой деятельности. У наибольшего процента обследованных больных начало активной эпилепсии пришлось на второе десятилетие жизни, что, очевидно, объясняется несколькими причинами:

- в этот период наиболее часто дебютируют ювенильные формы ИГЭ;
- после длительного латентного периода (интервала между фебрильными судорогами и развитием афебрильных приступов) к концу второго десятилетия жизни нередко манифестирует мезиальная височная эпилепсия, обусловленная гиппокампальным склерозом;
- нарушение цикла сон-бодрствование, начало употребления алкоголя и/или наркотиков могут послужить провокаторами приступов;
- углубленное обследование, связанное с призывом на военную службу или началом трудовой деятельности выявляет эпилепсию у лиц, не осознающих у себя наличие заболевания (с редкими абсансами, миоклониями, недраматическими простыми и сложными парциальными приступами, ошибочно трактуемыми как «вегетативная дистония», «обмороки» и т.д.).

Таблица 11.5.

Возраст дебюта заболевания у обследованных пациентов (%)

Возрастной интервал	Количество больных
0-10 лет	22,9
11-20 лет	44,3
21-30	11,5
31-40	7,6
41-50	9,9
51 и старше	3,8

Возраст дебюта заболевания имел достоверную отрицательную корреляционную связь с общей оценкой СЗКЖ ($r=-0,29$; $p<0,05$). Очевидно, это связано с ограничениями, которые накладывает как само заболевание, так и наличие диагноза эпилепсии, на пациентов, заболевших во взрослом возрасте, существенно препятствуя их самореализации. Можно предположить, что больные, страдающие эпилептическими приступами в течение большей части жизни, отличаются изначально меньшими запросами и оценивают свое КЖ более

высоко. В то же время длительность течения активной эпилепсии не продемонстрировала достоверной корреляции с оценкой общего СЗКЖ.

Тем не менее, полученные данные не объясняют причину снижения общего балла СЗКЖ с возрастом. Можно предположить, что данный феномен связан с увеличением частоты коморбидных тревожных и/или депрессивных расстройств у пациентов старшего возраста. Так, у больных I группы распространенность вышеуказанных расстройств составила 32,6%, II группы – 34,4%, III группы – 53,6%.

Обращает на себя внимание увеличение частоты тревоги и депрессии по мере увеличения возраста обследованных. Причинами этого являются, вероятно, изменение структуры эпилепсии с возрастом (увеличение числа больных с симптоматической височной эпилепсией, часто ассоциирующейся с депрессивными расстройствами), побочные эффекты АЭП, присоединение тяжелых сопутствующих заболеваний, а также утяжеление «груза социальной ответственности», недостаточная эффективность многолетней терапии АЭП, уменьшение надежд на выздоровление, стигматизация и самостигматизация. Подтверждением этому служат полученные нами данные, согласно которым выраженность тревожных ($r=0,24$; $p<0,05$) и депрессивных расстройств ($r=0,20$; $p<0,05$) коррелировала с возрастом на момент обследования.

В целом, тревожные и/или депрессивные расстройства выявлялись у значительного числа обследованных больных во всех группах (табл. 11.6).

Таблица 11.6.

Частота выявления тревожных и депрессивных расстройств (%)

Вид расстройства	Количество больных
Субсиндромальная тревога	10,3
Клинически выраженная тревога	18,7
Субсиндромальная депрессия	15,9
Клинически выраженная депрессия	9,3
Сочетание клинически выраженной тревоги и клинически выраженной депрессии	5,6

Субсиндромальная тревога и/или депрессия соответствовали 8-10 баллам в соответствующей субшкале HADS, клинически выраженная тревога и/или депрессия – 11 и более баллам. Наличие сопутствующих эпилепсии тревожных и/или депрессивных расстройств нередко расценивается врачами-непсихиатрами как «нормальная реакция» на болезнь, связанная со страхом возникновения приступов, ограничением социальных контактов пациента и т.д. В то же время наличие подобных расстройств может доставлять больному эпилепсией куда большие страдания, чем редкие или легко протекающие приступы. Так, J. Cramer и соавт.

(2003), сообщают о достоверной корреляции депрессивных расстройств у пациентов с эпилепсией с более низким СЗКЖ [45]. Сравнение СЗКЖ у пациентов с разными нозологиями было проведено В. Vickrey и соавт. (1994). Согласно полученным данным, пациенты с комплексными парциальными и/или тонико-клоническими генерализованными приступами, персистирующими после операции, имели такую же оценку общего СЗКЖ, как и больные с депрессией. Во всех остальных группах (пациенты с гипертонией, заболеваниями сердца, диабетом) общая оценка СЗКЖ была существенно выше [174]. В нашем исследовании как выраженность тревоги ($r=0,7$; $p<0,05$), так и депрессии ($r=0,63$; $p<0,05$) продемонстрировали достоверную и сильную корреляционную связь с низкой оценкой общего СЗКЖ, являясь, очевидно, самыми весомыми факторами, ведущими к снижению СЗКЖ у больных эпилепсией.

Вследствие убежденности врачей в «естественности» тревоги и/или депрессии при эпилепсии, около 2/3 пациентов с подобными расстройствами не получают адекватной помощи [110]. В России данная проблема усугубляется еще и тем, что назначение психотропных препаратов требует консультации психиатра, обращаться к которому пациенты не согласны. Кроме того, прочитав в аннотации к лекарственному средству информацию о возможной провокации приступов, больные отказываются принимать «ненужное» лекарство.

Заключение. Полученные нами данные свидетельствуют, что с низкой оценкой общего СЗКЖ у пациентов с эпилепсией ассоциируются:

- Наличие и выраженность сопутствующих тревожных и/или депрессивных расстройств;
- Зрелый и пожилой возраст на момент обследования;
- Наличие выраженных побочных эффектов АЭП;
- Поздний дебют заболевания;
- Незанятость на работе;
- Отсутствие эффекта от проводимой терапии АЭП;
- Отсутствие детей;
- Высокая частота приступов.

Большинство из этих параметров являются потенциально курабельными при условии правильного подбора медикаментозной терапии и помощи в трудоустройстве. На основании полученных данных можно заключить, что лечащим врачам целесообразно проводить периодическую оценку СЗКЖ больных после назначения и/или коррекции лечения, что позволит выявить и количественно оценить направление и выраженность изменений СЗКЖ. Очевидно, что при условии разработки и внедрения в широкую практику современных и

эффективных АЭП, обладающих минимальной выраженностью побочных эффектов, улучшения социальной поддержки населения и проведения обучения пациентов и их родственников, а также коррекции коморбидных эпилепсии тревожных и депрессивных расстройств качество жизни у большинства больных эпилепсией может стать более высоким.

12. Заключение

Несмотря на стремительное увеличение количества знаний об эпилепсии в последние десятилетия, в деле медицинской помощи пациентам с данной нозологией остается немало нерешенных проблем. Одной из них является повышение эффективности лечения пациентов с СПЭ и КПЭ – наиболее распространенными эпилептическими синдромами в клинической практике, нередко отличающимися резистентностью к медикаментозной терапии.

Дифференциальная диагностика ЛЭ и ИГЭ у подростков и молодых взрослых была и остается крайне актуальной проблемой, так как данные формы заболевания отличаются друг от друга алгоритмом подбора АЭП, эффективностью лечения и прогнозом. К сожалению, абсолютно достоверных клинических или электроэнцефалографических критериев, способных четко дифференцировать эти эпилептические синдромы, не существует. В пользу ЛЭ в подобных случаях свидетельствует дебют заболевания с ночных приступов, отсутствие их привязанности к циклу «сон-бодрствование», а также спутанности после «генерализованных приступов», низкая вероятность провокации приступов гипервентиляцией или ритмической фотостимуляцией, повторяющаяся от записи к записи региональная эпилептиформная активность (ЭА) в лобных отведениях и/или региональное замедление той же локализации (особенно показательное его наличие после коротких разрядов нелатерализованной ЭА).

Согласно полученным данным, в клинической практике наиболее часто встречается криптогенная ЛЭ, дебютировавшая на втором десятилетии жизни, что требует дифференциальной диагностики с ИГЭ. Самым частым видом приступов при ЛЭ у взрослых являются ВГСП, в подавляющем числе случаев возникающие без предшествующей ауры и/или других признаков, свидетельствующих об их изначально фокальном характере. Из всего многообразия фокальных приступов в рамках ЛЭ в нашем исследовании наиболее часто встречались АТП и ФКМ приступы, требующие, в свою очередь, дифференциальной диагностики с генерализованными судорожными и миоклоническими приступами соответственно.

Дополнительные трудности в диагностике и дифференциальной диагностике ЛЭ создает низкая частота выявления ЭА при рутинном исследовании (нередко ЭЭГ не содержит ЭА даже в момент фокальных приступов). В нашем исследовании при ложноотрицательных данных рутинной ЭЭГ высокую информативность продемонстрировал ночной видео-ЭЭГ-мониторинг.

Частота достижения ремиссии при ЛЭ в нашем исследовании (около 1/3 случаев) не противоречит общеизвестным данным об эффективности лечения фокальных эпилепсий.

Можно предположить, что при более длительном катamnестическом исследовании количество пациентов, находящихся в ремиссии, будет снижаться. Объяснением этому, с одной стороны, может служить то, что некоторые больные изначально страдали редкими приступами, с другой – эффектом «ускользания» приступов из под действия АЭП. Помимо высокоэпилептогенных изменений на МРТ, с неблагоприятным исходом ассоциировались высокая частота приступов и их фокальный характер (вероятность достижения ремиссии у пациентов с изолированными ВГСП была выше, чем у больных с изолированными фокальными приступами или комбинацией последних с ВГСП).

Феномен НТР является весьма типичным для МВЭ с ГС, при которой, вслед за ФС, происходящими в раннем детстве, после длительного «немомго» периода, занимающего около 10 лет, в подростковом или раннем взрослом возрасте приступы рецидивируют и формируется резистентный к лечению эпилептический синдром. Однако в нашем исследовании вышеописанный патоморфоз приступов отмечался лишь у 3 больных. В остальных случаях было констатировано самопроизвольное прекращение афебрильных приступов, причем в половине случаев ремиссия наступала в младшем школьном возрасте, а рецидив – в возрастном интервале 16-19 лет. Можно предположить, что прекращение приступов у детей 5-10 лет обусловлено процессами созревания головного мозга: повреждения головного мозга, полученные в среднем детском возрасте, отличаются наиболее благоприятным прогнозом, что объясняется большими возможностями для компенсации в этот период, характеризующийся пиком синаптогенеза и развитием дендритного дерева. С другой стороны, период отсутствия приступов, называемый также латентным периодом или периодом эпилептогенеза, очевидно характеризуется множественными структурными и функциональными изменениями в веществе мозга, которые не могут быть изучены у людей. Это объясняется тем, что для анализа обычно доступны лишь удаленные на операции ткани мозга у больных с уже сформировавшейся резистентной эпилепсией.

Наблюдающееся у ряда больных с ВЭ самопроизвольное длительное прекращение приступов – нетерминальная ремиссия - должно настораживать лечащего врача в отношении возможности рецидива приступов, наиболее часто приходящегося на юношеский возраст.

Повторные регистрации рутинной ЭЭГ позволяют выявить эпилептиформную активность у пациентов с ВЭ в $\frac{3}{4}$ случаев, при этом, чем в более раннем возрасте сделана запись, тем больше вероятность выявления патологических изменений, что, вероятно, является следствием преобладания возбуждения над торможением в развивающемся мозге ребенка. При неинформативности рутинной ЭЭГ наиболее целесообразно направление больных на

ночной видео-ЭЭГ-мониторинг, обладающей наибольшей информативностью в отношении выявления эпилептиформной активности и ее клинических коррелятов.

Эпилептогенные структурные изменения головного мозга в нашем исследовании выявлялись менее чем у 1/2 больных с ВЭ и служили предиктором отсутствия эффекта от терапии АЭП. Очевидно, что по мере совершенствования методик нейровизуализации все большее число случаев ВЭ будет относиться к разряду симптоматических, однако для суждения об эпилептогенности обнаруженных изменений необходимо, помимо знания их морфологии, получение новых данных о патогенезе симптоматических ПЭ.

Таким образом, ВЭ является самой частой формой ПЭ у взрослых, причем в клинической практике наиболее часто встречаются пациенты с криптогенной ВЭ, дебютировавшей на 2-ом десятилетии жизни.

«Классические» признаки МВЭ с ГС – ФС в анамнезе, а также ГС по данным МРТ были выявлены нами лишь у 7 и 8 пациентов соответственно, что, очевидно, является следствием невозможности сбора полноценного анамнеза у взрослых пациентов, пришедших на прием без родителей, а также недостаточной информативностью использующихся в настоящее время методов нейровизуализации.

В подавляющем большинстве случаев у взрослых с ВЭ заболевание проявлялось сочетанием вторично генерализованных и фокальных (парциальных) приступов, среди последних преобладали аутомоторные – у 32,3% и диалептические – у 27,9%. Точная верификация имеющихся типов приступов должна базироваться, помимо опроса пациентов, на результатах их видеофиксации (наиболее предпочтительно – при проведении видео-ЭЭГ-мониторинга).

Медикаментозная ремиссия среди включенных в исследование пациентов была достигнута лишь в 28,2% случаев, что подтверждает мнение о том, что ВЭ не только самая распространенная форма ПЭ у взрослых, но и одна из самых резистентных к лечению. Очевидно, что повысить эффективность лечения ВЭ позволит своевременное направление медикаментозно резистентных пациентов на хирургическое лечение, позволяющее, при условии правильного отбора кандидатов на оперативное вмешательство, добиться прекрасных результатов в 60-80% случаев.

Наиболее яркие клинические проявления теменных приступов появляются при их распространении вперед – в лобную долю, вниз – в височную и назад – в затылочную.

Анализ клинических проявлений, возникающих в развернутой стадии приступов, подтверждает наличие различных путей распространения пароксизмов из теменной доли, что в нашем исследовании проявлялось симптомами раздражения других областей мозговой

коры у 13 (54,2%) больных. Следует учитывать, что иктальные феномены могут изменяться у одного и того же пациента от одного пароксизма к другому. Это обуславливает необходимость подозревать теменные приступы у всех пациентов, не имеющих четких клинических проявлений начала приступов из других областей мозга. Полиморфизм приступов может послужить причиной ошибочной диагностики мультифокальной эпилепсии у ряда больных.

Теменные приступы, в том числе комплексные парциальные и вторично генерализованные, характеризуются коротким постиктальным периодом, что делает их похожими на пароксизмы из лобной доли.

Согласно полученным данным, ТЭ составляют 4,5% от всех фокальных эпилепсий у взрослых. Типичными клиническими проявлениями ТЭ являются латерализованные парестезии и/или дизестезии, в то же время тонические приступы, а также автоматизмы, описанные у пациентов с ТЭ, существенного локализационного значения, по-видимому, не имеют. Иктальная боль отмечалась у 12,5% обследованных, однако была латерализованной лишь в 1 случае. Низкая информативность рутинной ЭЭГ (эпилептиформная активность в теменных отведениях у 12,5% пациентов) и МРТ (эпилептогенные структурные повреждения теменных долей у 29,2% больных) делает диагноз ТЭ в первую очередь клиническим. Вовлечение в теменные приступы сопредельных областей коры в нашем исследовании отмечалось в 54,2% случаев. Высокая частота и большое разнообразие путей распространения теменных приступов обуславливают необходимость подозревать их у всех пациентов, не имеющих четких клинических проявлений начала эпилептических припадков из других областей мозга.

Диагноз затылочной эпилепсии в нашем исследовании был установлен у 22 больных из 536 (4,1%). Анализ клинических проявлений, возникающих в развернутой стадии приступов, подтверждает наличие различных путей распространения пароксизмов из затылочной доли, что в нашем исследовании проявлялось симптомами раздражения других областей мозговой коры у 12 (54,5%) больных. Сложности верификации затылочных приступов обусловлены изменением клинических проявлений у пациента от одного пароксизма к другому, обусловленные разными путями распространения патологической электрической активности, что может вести к ошибочной диагностике мультифокальной эпилепсии.

Низкий процент выявления эпилептогенных структурных повреждений затылочных долей в нашем исследовании объясняется, очевидно, другими критериями включения в исследование, техническим несовершенством используемой аппаратуры и недостаточной подготовкой нейрорентгенологов в области эпилептологии.

Наиболее типичными клиническими проявлениями ЗЭ являются зрительные феномены, среди которых преобладают «симптомы раздражения» в виде элементарных зрительных галлюцинаций.

Зрительные «симптомы выпадения» (иктальные скотомы или амавроз) ассоциируются с неэффективностью терапии АЭП. Региональная эпилептиформная активность в затылочных отведениях обнаруживалась после проведения рутинной ЭЭГ лишь у 1/4 обследованных, эпилептогенные структурные повреждения той же локализации по данным МРТ – у 1/3. Полученные результаты свидетельствуют о недостаточной локализационной значимости имеющихся в арсенале эпилептолога методов диагностики, что делает диагноз ЗЭ у взрослых в первую очередь клиническим.

По мере увеличения количества знаний о принципах функционирования ЦНС становится очевидным, что структурно-функциональные взаимоотношения в головном мозге имеют куда более сложный характер, чем представлялось еще в недавнем прошлом. Разнообразие и билатеральный характер моторных иктальных феноменов может быть следствием сложного характера проекционных связей в пределах моторной зоны, в том числе дающих волокна к ипсилатеральным конечностям. Хорошо развитые ассоциативные связи между затылочной корой и передней височной зоной служат объяснением высокой частоты приступов с нарушением когнитивных функций при затылочной эпилепсии. С другой стороны, более поздние данные, демонстрирующие проекционные связи височной коры с затылочной, объясняют зрительные ауры у пациентов с экстраокципитальными эпилептическими синдромами.

Дополнительные трудности в определении источника приступов возникают при обнаружении в головном мозге больных нескольких повреждений, каждое из которых является эпилептогенным. Очевидно, что эти повреждения отличаются друг от друга по степени вовлечения в эпилептогенез окружающих структур, однако причина данных различий остается неизвестной.

Анализ исходов лечения у пациентов, подвергнутых операции по поводу резистентной ПЭ позволил установить, что для достижения максимального эффекта от оперативного лечения у таких больных необходима резекция как самого повреждения, так связанной с ним эпилептогенной коры.

Другим фактором, препятствующим точному установлению структурно-семиологических взаимосвязей при эпилепсии, является то, что многие эпилептогенные повреждения, очевидно, в действительности распространяются за пределы границ, видимых при нейровизуализации. Можно предположить, что этим объясняется большинство неудач при

хирургическом лечении ряда симптоматических эпилептических синдромов, например обусловленных нарушением нейрональной миграции.

Дефиниция различных приступов или эпилептических синдромов по долям головного мозга не может быть точной еще и потому, что ни одна из них не является в полной мере функционально отличной от других. Это ведет к схожести клинических проявлений приступов, начинающихся в различных областях мозга.

Таким образом, классифицировать эпилептические приступы следует, очевидно, на основании вовлеченных в них систем (термин «система» применяется здесь в том же контексте, в котором мы говорим о неврологических «системных расстройствах»), имея в виду поражение подсистем ЦНС). Например, интимную взаимосвязь между таламическими ядрами и определенными участками коры позволила Penfield предложить разделение последней на таламические проекционные зоны. Быстрое распространение кортикальных разрядов на таламические ядра, а также редукция приступов при повреждениях зрительного бугра подтверждают значимость данной концепции.

«Классическим» примером системного эпилептического синдрома служит мезиальная височная эпилепсия с гиппокампальным склерозом. В отличие от типов приступов, базирующихся на анатомической классификации, данный синдром представляет собой сочетание семиологии приступов, возникающих в лимбической системе, характерных расстройств высших корковых функций и определенных структурных изменений – склероза гиппокампа. Нередко сохраняющиеся после височной лобэктомии изолированные ауры подтверждают, что при данном заболевании вовлеченная в него система, очевидно, выходит за пределы пораженной височной доли.

Таким образом, анатомическая классификация приступов в практической эпилептологии не всегда представляется возможной. Затрудняют ее и отсутствие точного описания пациентом и/или его родственниками клинической картины приступов (постиктальная амнезия ауры приступа, неправильное описание иктальных моторных феноменов, длительности приступа, уровня сознания во время или после него) и неинформативность или недостоверность данных нейровизуализации и отсутствие эпилептиформной активности по данным ЭЭГ (последнее особенно актуально у взрослых, у которых информативность рутинной ЭЭГ составляет менее 50%) и сочетание эпилептических приступов с неэпилептическими, в первую очередь – конверсионными. В связи с этим вызывает изумление способность ряда отечественных исследователей точной анатомической классификации эпилептических синдромов у 100% обследованных. Можно предположить, что отнесение синдрома к определенной локализационной форме в ряде таких случаев базируется на изолированных

клинических симптомах (по мнению исследователей, характерных исключительно для очага эпилепсии, исходящего из определенной зоны мозга) либо данных ЭЭГ и/или нейровизуализации (клиническая практика показывает, что они нередко оказываются неинформативными или недостоверными). С учетом всего вышесказанного, при отсутствии четких клинических, электроэнцефалографических и нейровизуализационных данных, указывающих на очаг эпилепсии, или их противоречии друг другу очевидно не следует пытаться привязать имеющиеся у пациента приступы к конкретной зоне головного мозга, а ограничиваться диагнозом симптоматической или предположительно симптоматической (криптогенной) парциальной эпилепсии с детальным описанием имеющихся пароксизмальных расстройств.

Обследование пациентов, у которых не может быть проведена точная анатомическая классификация очага эпилепсии, иллюстрирует клинические и организационные сложности ведения больных эпилепсией. Несмотря на то, что эффективность медикаментозной терапии таких больных не имеет принципиальных отличий от других форм ПЭ, (так как разделение пациентов по данному критерию не подразумевает отличий в этиологии и патогенезе заболевания, а является следствием невозможности точной классификации формы эпилепсии из-за недостаточности или противоречивости клинических данных и результатов инструментального исследования) с неблагоприятным прогнозом ассоциируется лишь высокая частота приступов, отражающая, очевидно, «злокачественность» течения процессов патологического возбуждения в головном мозге. К отличительным особенностям таких пациентов относится и отсутствие влияния на прогноз заболевания наличия и характера патологических изменений по данным ЭЭГ и МРТ, отражающее всю сложность структурно-функциональных изменений мозга при эпилепсии, изучить которые на современном этапе развития методик инструментального обследования возможно далеко не во всех случаях.

После завершения обследования лобная эпилепсия была диагностирована у 15,9% пациентов, височная – у 25,4%, теменная – у 4,5%, затылочная – у 4,1%. У оставшихся 50,1% больных был установлен диагноз парциальной эпилепсии с неустановленной локализацией эпилептического очага.

Не вызывает сомнения, что для большей эффективности диагностики и лечения эпилепсии необходимо дальнейшее совершенствование используемых диагностических методов. Очевидно, наибольший интерес представляют способы оценки изменений метаболизма мозга (и лежащих в их основе аномалий мембран нейронов, ионных каналов, межнейронных синапсов и т.д.) в иктальном и интериктальном периоде. Существующие в данный момент методики (ПЭТ, ОФЭКТ, фМРТ, МЭГ) позволяют оценить некоторые параметры изменений

мозгового метаболизма. Совершенствование данных и разработка новых методов, очевидно, позволит выявлять те самые «эпилептические системы», объединяющие на функциональной основе различные анатомические субстраты в разных областях мозга, патологическая разрядная активность в которых проявляется клинически эпилептическими приступами.

Согласно полученным данным, инициальное повреждение мозга, послужившее причиной развития СПЭ, выявлено у 28,2% обследованных. В нашем исследовании НИ ассоциировались с коротким ЛП, высокой частотой приступов и низкой эффективностью медикаментозной терапии. В то же время лица с СП, также характеризующимися коротким ЛП, отличались достоверно меньшей частотой приступов и лучшим ответом на терапию, несмотря на предположительно процессуальный характер поражения головного мозга у ряда таких больных (при дисциркуляторной энцефалопатии).

В свою очередь, пациенты с наличием или отсутствием структурного поражения головного мозга, возникшего вследствие ЧМТ, существенно не отличаются друг от друга по таким параметрам, как длительность ЛП, частота приступов и эффективность медикаментозной терапии. Посттравматические изменения наиболее полно были изучены у пациентов с МВЭ. В нашем исследовании у пациентов с посттравматической эпилепсией височная Э диагностировалась у 29 (39,7%), лобная – у 16 (21,9%), теменная – у 1 (1,4%), затылочная – у 1 (1,4%), Э с неустановленной локализацией – у 26 (35,6%).

В нашем исследовании ЛП был максимальным у пациентов с ФС. В настоящее время отсутствует единая точка зрения на взаимосвязь ФС и МВЭ. По нашему мнению, наиболее вероятной представляется гипотеза, что ФС в детском возрасте являются спровоцированными эпилептическими приступами, морфологической причиной которых служат структурные повреждения гиппокампа, полученные вследствие ИП. После длительного латентного периода, продолжающегося нередко более 10 лет, заболевание реализуется уже афебрильными приступами в рамках МВЭ. Процессы, происходящие во время ЛП, не могут быть изучены у людей в силу отсутствия в этот период приступов, а, следовательно, и показаний к оперативному лечению. Возможно, длительность ЛП при ИП, полученных в детском возрасте, обусловлена большими возможностями для компенсации в этот период, характеризующийся пиком синаптогенеза и развитием дендритного дерева.

Отсутствие влияния типа ИП (резидуальное или процессуальное) на эффективность лечения, очевидно, объясняется с одной стороны малым количеством пациентов с процессуальными поражениями, с другой – объединением в одну группу больных с разными типами патологии. Очевидно, что подострые воспалительные заболевания головного мозга (например, энцефалит Расмуссена) характеризуются абсолютно неблагоприятным

прогнозом, в то время, как у пациентов с медленно растущими опухолями мозга, а также демиелинизирующими и сосудистыми поражениями, имеющими признаки текущего процесса, нередко удается добиться избавления от приступов.

Согласно полученным данным, провокаторы приступов у пациентов с КПЭ и СПЭ выявляются в 15,1% случаев (81 пациент из 536). Наиболее частыми провокаторами приступов среди обследованных были снижение дозы или отмена АЭП, менструация, гипертермия, прием алкоголя и депривация сна. В то же время такие широко описанные в литературе провоцирующие факторы, как стресс, физическая активность, усталость и гипервентиляция встречались в единичных случаях (или не встречались вовсе). Это, очевидно, объясняется тем, что результаты исследований, посвященных этой проблеме, существенно отличаются, если пациенты сами сообщают о провокаторах приступов или выбирают их из предложенного списка.

Злоупотребление спиртным может сопровождаться возникновением приступов в двух ситуациях. С одной стороны, приступы у хронических алкоголиков с или без эпилепсии могут быть спровоцированы запоями, или, еще чаще, их прекращением. С другой стороны, алкогольные эксцессы могут послужить провокатором приступов у больных, не имеющих пристрастия к спиртному. Приступы происходят обычно в период резкого падения концентрации алкоголя в крови, особенно когда его чрезмерное употребление сопровождается недосыпанием.

Вопреки мнению некоторых пациентов, пропуск одной или двух доз препарата редко вызывает приступы. В то же время, если больные решают, что они вылечились и прекращают прием препарата, риск возникновения приступов становится очень высоким вследствие длительности перерыва в приеме лекарства. Возникновение припадков в такой ситуации объясняют два механизма. Во-первых, приступы могут отражать закономерности течения фармако-зависимой эпилепсии. Они происходят через определенный промежуток времени после прекращения приема АЭП, длительность зависит от эпилептического синдрома и химического строения принимаемого препарата. Как правило, наблюдается изолированный приступ, однако в случае тяжелого течения заболевания не исключен риск развития эпилептического статуса. Во-вторых, приступы, обусловленные прекращением приема препарата, характерны для отмены барбитуратов и бензодиазепинов, и могут наблюдаться, в том числе и у лиц без эпилепсии. В этом случае наиболее характерными являются генерализованные приступы, происходящие через короткий промежуток времени после отмены препарата.

Стресс как фактор, провоцирующий приступы, отмечали лишь 2 (2,5%) из числа обследованных, что не согласуется с многочисленными данными, согласно которым, эмоциональное напряжение, нервозность и стресс являются самыми частыми из описываемых больными провокаторов приступов. Можно предположить, что в ряде случаев пациенты забывали о предшествующем их приступам стрессе или сознательно не упоминали о нем, считая подобную информацию малозначительной или банальной.

Практикующим врачам необходимо помнить о наличии факторов, способных спровоцировать эпилептические приступы, и активно искать их. Большое значение имеет тщательный сбор анамнеза, базирующийся на знании механизмов провокации приступов. В некоторых случаях трудно или почти невозможно оценить значимость каждого из нескольких взаимосвязанных факторов (стресс, депривация сна, прием алкоголя). Нередко пациенты или их родственники называют причины, по их мнению, логически объясняющие возникновение приступов. Больные могут сообщать об этом, чтобы упростить объяснение возникновения приступов или скрыть некомплаентность, что заставляет относиться к полученной информации с некоторой долей скептицизма. Несмотря на то, что провокаторы приступов ассоциируются с возникающими после них приступами, не во всех случаях между этими событиями имеется причинно-следственная связь. В то же время, подозрение на наличие спровоцированных приступов требует от врача обучения больного способам избегания рискованных ситуаций.

Потенциально курабельные провокаторы приступов, связанные с несоблюдением врачебных рекомендаций (снижение дозы или прекращение приема АЭП, прием алкоголя, депривация сна, замена препарата на аналог другой фирмы), были выявлены почти у половины пациентов данной группы. Очевидно, повышение информированности (и, как следствие, комплаентности) пациентов позволит снизить частоту спровоцированных приступов у больных с СПЭ и КПЭ.

Недостаточная информативность методов инструментального исследования, которые используются при обследовании больных эпилепсией, очевидно, послужила причиной того, что наличие эпилептиформной активности на ЭЭГ и/или эпилептогенных изменений головного мозга по данным РКТ/МРТ не продемонстрировало достоверной взаимосвязи с неэффективностью терапии АЭП. «Отсутствие» патологии при рутинном исследовании должно стимулировать врача к дальнейшему диагностическому поиску: проведению ЭЭГ-видеомониторинга (информативность 86,4% по сравнению с 46,2% при обычной ЭЭГ) и высокопольной МРТ (частота выявления эпилептогенных изменений головного мозга 56,2% по сравнению с 44,1% по данным спиральной РКТ/низкопольной МРТ).

Частота достижения ремиссии у пациентов с СПЭ и КПЭ составила 36,2%, при этом у больных, которым АЭП были назначены впервые, она достигала 51,0%. Единственным достоверным предиктором неэффективности терапии была высокая частота приступов ($r=0,33$; $p<0,05$). У пациентов с отсутствием эффекта от первого АЭП дуотерапия продемонстрировала большую эффективность по сравнению с альтернативной монотерапией. Стандартной рекомендацией при назначении политерапии является выбор препаратов с разными механизмами действия. Однако клиническая практика свидетельствует, что комбинация АЭП с одинаковым механизмом действия нередко оказывается эффективной. Провозглашение, что механизм действия – один из основополагающих критериев для выбора АЭП – это концепция, которая в настоящее время клинически малоупотребима. Причиной этого является поливалентность действия всех АЭП, в том числе наличие дополнительных неизученных механизмов; отсутствие конкретных данных о клеточных эффектах у конкретных АЭП. Таким образом, основным является клинический опыт врача.

Политерапия с использованием «современных» АЭП была достоверно ($p<0,05$) эффективнее «традиционной» политерапии. Таким образом, у пациента с дебютом эпилептических приступов необходимо как можно раньше начинать терапию АЭП, при неэффективности стартовой терапии АЭП целесообразно добавление к лечению дополнительного препарата, относящегося к «современным» АЭП.

Для оценки комплаентности существует множество методов, ни один из которых нельзя считать идеальным. Наиболее простой метод – подсчет оставшихся в упаковке таблеток и сравнение их реального количества с рассчитанным заранее. Таким способом оценивается комплаентность в большинстве исследований новых АЭП, однако он практически неприменим в повседневной практике, где за промежуток времени между визитами к врачу пациент, как правило, использует несколько упаковок лекарства.

В нашем исследовании комплаентность пациентов основывалась на основании предоставленных ими же данных, подобный аспект комплаентности, очевидно, можно назвать «декларируемой комплаентностью» или «комплаентностью by proxy». Опрос пациентов и изучение дневников приема лекарств малоэффективны для выявления единичных пропусков приема препарата, однако позволяют обнаружить такие важные аспекты некомплаентности, как игнорирование врачебных предписаний, использование заведомо неадекватных доз АЭП, замена препарата аналогом и многое другое.

Согласно полученным данным, единственным фактором, достоверно ассоциирующимся с низкой комплаентностью у взрослых больных с СПЭ и КПЭ, была неэффективность терапии ($r = 0,33$; $p < 0,05$).

Очевидно, что несоблюдение врачебных рекомендаций ведет к неэффективности лечения, проявляющейся персистированием эпилептических приступов. Однако взаимосвязь некомплаентности и отсутствия ответа на терапию носит более сложный характер. Неэффективность АЭП порождает у пациентов пессимизм и неверие в возможность избавления от приступов, что ведет к некомплаентности, и если в ответ на нарушения схемы приема препаратов частота приступов существенно не увеличивается, больные утверждают во мнении, что регулярность приема АЭП не влияет на течение заболевания. Некомплаентность, в свою очередь, ведет к заведомой неэффективности лечения, замыкая порочный круг.

В нашем исследовании комплаентность пациентов, регулярно посещавших врача, на момент завершения исследования увеличилась с 42,3% до 77,2% ($p < 0,001$).

Таким образом, для увеличения комплаентности пациентов, очевидно, необходимо сочетание целого ряда факторов: доступность и удобство приема АЭП, мотивация, информированность, регулярное общение с лечащим врачом. Не вызывает сомнения, что работа по всем вышеуказанным направлениям существенно повысит эффективность лечения больных эпилепсией.

Наше исследование включало более широкий круг пациентов, как закончивших, так и продолжающих прием АЭП. Полученные результаты демонстрируют высокую частоту феномена НТР (103 пациента из 536, 19,2%). Из этих пациентов вновь добиться ремиссии после коррекции терапии АЭП удалось лишь у 30,7%.

Наличие и характер патологических изменений, выявленных при инструментальном исследовании, не продемонстрировали достоверного влияния на ни на вероятность рецидива приступов, ни на возможность повторного достижения ремиссии, что, очевидно, связано с недостаточной информативностью доступных диагностических методик.

Пациенты с НТР представляют собой неоднородную группу больных с разными эпилептическими синдромами, различными клиническими проявлениями заболевания и неоднозначным прогнозом. Очевидно, дальнейшие исследования позволят лучше изучить феномен НТР, что, несомненно, будет иметь существенное значение для оценки эффективности лечения и долгосрочного прогноза у больных эпилепсией.

Изучение КЖ имеет особенное значение при хронических заболеваниях. К сожалению, нередко встречаются случаи совершенно разной оценки врачом и пациентом качества жизни

последнего, несмотря на первоначальные ожидания совпадения получаемых в результате такой оценки данных. Таким образом, при оценке влияния на больного собственно эпилепсии, а также ее лечения, СЗКЖ способно предоставить важную информацию, дополняющую традиционные исследования, сосредоточенные на приступах и побочных эффектах АЭП. В настоящее время инструменты для оценки СЗКЖ в основном используются в исследованиях новых АЭП, а также у пациентов, подвергнутых оперативному лечению. Однако опросники КЖ должны применяться и в широкой медицинской практике, что позволит получить информацию о проблемах пациентов, связанных с диагнозом, психосоциальными аспектами жизни, приступами и лечением. Точка зрения пациента важна для оценки не только психологических и социальных аспектов, но и медицинских исходов (приступов, побочных эффектов АЭП), оцениваемых ранее исключительно врачами.

Пациенты с эпилепсией могут ощущать (или видеть в реальности) свое «отдаление» от привычной социальной группы или повседневной активности. Больные чувствуют свое отличие от обычных людей, когда вынуждены принимать лекарства во время обеденного перерыва, не могут получить права на управления автомобилем или доступ к некоторым видам деятельности, опасаются, что АЭП могут быть обнаружены в анализах мочи во время медицинского осмотра, проводимого их работодателями, а также презрения окружающих в случае, если приступ произойдет публично. Эпилепсия отличается от подавляющего большинства других (в том числе и неврологических) заболеваний наличием юридических ограничений и требований, предъявляемым пациентам с этой нозологией.

Больные эпилепсией часто боятся ходить на свидания, вступать в брак (опасаясь приступов во время секса и возможного снижения фертильности), беременеть (учитывая большой риск осложнений во время беременности и врожденных аномалий у плода), быть родителями (так как приступ может случиться во время укачивания или кормления ребенка). В значительном числе случаев пациенты с эпилепсией испытывают трудности с устройством на работу, многие взрослые больные остаются безработными или работают неполный рабочий день. Это влечет за собой низкий уровень доходов и невозможность получить всю необходимую медицинскую помощь.

Наличие сопутствующих эпилепсии тревожных и/или депрессивных расстройств нередко расценивается врачами-непсихиатрами как «нормальная реакция» на болезнь, связанная со страхом возникновения приступов, ограничением социальных контактов пациента и т.д. В то же время наличие подобных расстройств может доставлять больному эпилепсией куда большие страдания, чем редкие или легко протекающие приступы.

В нашем исследовании как выраженность тревоги ($r=0,7$; $p<0,05$), так и депрессии ($r=0,63$; $p<0,05$) продемонстрировали достоверную и сильную корреляционную связь с низкой оценкой общего СЗКЖ, являясь, очевидно, самыми весомыми факторами, ведущими к снижению КЖ у больных эпилепсией.

Вследствие убежденности врачей в «естественности» тревоги и/или депрессии при эпилепсии, около 2/3 пациентов с подобными расстройствами не получают адекватной помощи. В России данная проблема усугубляется еще и тем, что назначение психотропных препаратов требует консультации психиатра, обращаться к которому пациенты не согласны. Нередко прочитав в аннотации к лекарственному средству информацию о возможной провокации приступов, больные отказываются принимать «ненужное» лекарство. Помимо тревожных и депрессивных расстройств, на СЗКЖ негативно влияли зрелый и пожилой возраст на момент обследования, выраженные побочные эффекты АЭП, поздний дебют заболевания, отсутствие работы, неэффективность АЭП, бездетность и высокая частота приступов.

Большинство из факторов, ассоциирующихся с низким СЗКЖ, являются потенциально курабельными при условии правильного подбора медикаментозной терапии и помощи в трудоустройстве.

На основании полученных данных можно заключить, что лечащим врачам целесообразно проводить периодическую оценку СЗКЖ больных после назначения и/или коррекции лечения, что позволит выявить и количественно оценить направление и выраженность изменений СЗКЖ. Очевидно, что при условии разработки и внедрения в широкую практику современных и эффективных АЭП, обладающих минимальной выраженностью побочных эффектов, улучшения социальной поддержки населения и проведения обучения пациентов и их родственников, а также коррекции коморбидных эпилепсии тревожных и депрессивных расстройств качество жизни у большинства больных эпилепсией может стать более высоким. Различные аспекты этиологии, патогенеза, клиники, диагностики, лечения и прогноза симптоматических и криптогенных парциальных эпилепсий – самых частых эпилептических синдромов во взрослой популяции – продолжают активно изучаться во всем мире. Не вызывает сомнения, что совершенствование диагностических методик, разработка новых АЭП, увеличение количества знаний о патогенезе эпилепсии позволят повысить частоту достижения ремиссии и улучшить качество жизни у большинства пациентов с данными эпилептическими синдромами.

13. Список литературы

1. Аванцини Д. Толерантность, возникающая при длительной противосудорожной терапии // Сб. «Эпилептология в медицине XXI века». М. – 2009. – С. 399-406.
2. Алиханов А.А., Петрухин А.С., Мухин К.Ю. и др. Магнитно-резонансная томография с высоким разрешением в оценке эпилептогенных поражений мозга // Русский журнал детской неврологии. – 2006. – Т.1, N.1. – С. 18-24.
3. Петрухин А.С. Эпилепсия: частота в популяции и факторы риска ее развития. В кн.: Петрухин А.С., Мухин К.Ю., Благосклонова Н.К., Алиханов А.А. Эпилептология детского возраста. М: Медицина, 2000: 44-63.
4. Aghakhani Y, Rosati A, Olivier A, et al. The predictive localizing value of tonic limb posturing in supplementary sensorimotor seizures. *Neurology*. 2004;62(12):2256–2261.
5. Aird RB. The importance of seizure-inducing factors in the control of refractory forms of epilepsy. *Epilepsia*. 1983;24:567-583.
6. Ajmone-Marsan C, Ralston BL. The Epileptic Seizures: Its Functional Morphology and Diagnostic Significance. Springfield, IL: Charles C Thomas; 1957:211–215.
7. Akimura T, Fuji M, Ideguchi M, et al. Ictal onset and spreading of seizures of parietal lobe origin. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2003;43:534–540.
8. Aldrich MS, Vanderzant CW, Alessi AG, et al. Ictal cortical blindness with permanent visual loss. *Epilepsia*. 1989;30:1216–1120.
9. Ambrosetto G, Antonini L, Tassinari CA. Occipital lobe seizures related to clinically asymptomatic celiac disease in adulthood. *Epilepsia*. 1992;33(3):476–481.
10. Annegers JF, Grabow JD, Groover RV, et al. Seizures after head trauma: a population study. *Neurology*. 1980;30:683–689.
11. Annegers JF, Hauser WA, Coan SP, et al. A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. *N Engl J Med*. 1998;338:20–24.
12. Avanzini G. Is tolerance to antiepileptic drugs clinically relevant? *Epilepsia* 2006; 47(8): 1285-87.
13. Awad IA, Rosenfeld J, Ahl J, et al. Intractable epilepsy and structural lesions of the brain: mapping, resection strategies, and seizure outcome. *Epilepsia*. 1991;32(2):179–186.
14. Backström T. Epileptic seizures in women related to plasma estrogen and progesterone during the menstrual cycle. *Acta Neurol Scand*. 1976;54:321–347.
15. Baker GA, Hedson B, Marson AG. Quality of life and behavioral outcome measures in randomized controlled trials of antiepileptic drugs: a systematic review of methodology and reporting standards. *Epilepsia*. 2000;41(11):1357–1363.
16. Barry E, Krumholz A, Bergey GK, et al. Nonepileptic posttraumatic seizures. *Epilepsia*. 1998;39:427–431.
17. Barry E. Post-traumatic epilepsy // *The Treatment of Epilepsy. Principles and Practice*. - Philadelphia: Wylie E., 2001. – P. 609-613.
18. Bartolomei F, Suchet L, Barrie M, et al. Alcoholic epilepsy: a unified and dynamic classification. *Eur Neurol*. 1997;37:13-17.
19. Bauer J, Jarre A, Klingmuller M, et al. Polycystic ovary syndrome in patients with focal epilepsy: A study in 93 women. *Epilepsy Res*. 2000;41(2):163–167.
20. Bauer J, Saher SM, Burr W, et al. Precipitating factors and therapeutic outcome in epilepsy with generalized tonic-clonic seizures. *Acta Neurol Scand*. 2000;102:205-208.
21. Bautista RE, Ciampetti MZ. Expressive aprosody and amusia as a manifestation of right hemisphere seizures. *Epilepsia*. 2003;44(3):466–467.
22. Becker MH. The Health Belief Model and sick role behavior. *Health Educ Monogr* 1974;2:409–419.
23. Berger MS, Kincaid J, Ojemann GA, et al. Brain mapping techniques to maximise resection, safety, and seizure control in children with brain tumors. *Neurosurgery*. 1989;25:786–792.
24. Beun AM, Beintema DJ, Binnie CD, et al. Epileptic nystagmus. *Epilepsia*. 1984;25(5)609–614.
25. Bien CG, Benninger FO, Urbach H, et al. Localizing value of epileptic visual auras. *Brain*. 2000;123(Pt 2):244–253.

26. Bilo L, Meo R, Valentino R, et al. Characterization of reproductive endocrine disorders in women with epilepsy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(7):2950–2956.
27. Blume W. Hippocampal Cell Loss in Posttraumatic Human Epilepsy // *Epilepsy Curr.* – 2007. – Vol. 7(6). – P. 156–158.
28. Blume W.T. The progression of epilepsy // *Epilepsia.* – 2006. – Vol. 47. Suppl 1. – P. 71-8.
29. Blume WT, Whiting SE, Girvin JP. Epilepsy surgery in the posterior cortex. *Ann Neurol.* 1991;29:638–645.
30. Blume WT, Wiebe S, Tapsell LM. Occipital epilepsy: lateral versus mesial. *Brain.* 2005;128(Pt 5):1209–1225.
31. Blume WT. Occipital lobe epilepsies. In: Lüders H, ed. *Epilepsy Surgery.* New York: Raven Press; 1991:167–171.
32. Blume WT. Pathogenesis of Lennox-Gastaut syndrome: considerations and hypotheses. *Epileptic Disord.* 2001;3(4):183–196.
33. Brodie M., Schachter S. *Fast Facts – Epilepsy.* Oxford.: Health Press Limited., 2001. – 82 p.
34. Brodie M., Schachter S., Kwan P. *Fast Facts: Epilepsy (second edition).* – Oxford.: Health Press, 2005. – 127 p.
35. Cascino GD, Hulihan JF, Sharbrough FW, et al. Parietal lobe lesional epilepsy: electroclinical correlation and operative outcome. *Epilepsia.* 1993;34(3):522–527.
36. Caviness WF, Walker AE, Ascroft PB. Incidence of post-traumatic epilepsy in Korean veterans as compared with those from World War I and World War II. *J Neurosurg.* 1962;19:122–129.
37. Cendes F, Andermann F, Dubeau F, et al. Early childhood prolonged febrile convulsions, atrophy, and sclerosis of mesial structures and temporal lobe epilepsy: an MRI volumetric study. *Neurology.* 1993;43:1083–1087.
38. Cendes F, Andermann F, Gloor P, et al. Atrophy of mesial structures in patients with temporal lobe epilepsy: cause or consequence of repeated seizures? *Ann Neurol.* 1993;34:795–801.
39. Chang C, Ojemann LM, Ojemann GA, et al. Seizures of fronto-orbital origin: a proven case. *Epilepsia.* 1991;32(4):487–491.
40. Chassagnon S, Minotti L, Kremer S, et al. Restricted frontomesial epileptogenic focus generating dyskinetic behavior and laughter. *Epilepsia.* 2003;44(6):859–863.
41. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia.* 1989;30:389–399.
42. Connolly MB, Langill L, Wong PKH, et al. Seizures involving the supplementary sensorimotor area in children: a video-EEG analysis. *Epilepsia.* 1995;36(10):1025–1032.
43. Cramer J. for the ILAE Subcommission on Outcome Measurement in Epilepsy. Principles of health-related quality of life: assessment in clinical trials. *Epilepsia.* 2002;43(9):1084–1095.
44. Cramer JA, Arrigo C, van Hammée G, et al. for the N132 Study Group. Effect of levetiracetam on epilepsy-related quality of life. *Epilepsia.* 2000;41(7):868–874.
45. Cramer JA, Blum D, Reed M, et al. for the Epilepsy Impact Group. The influence of comorbid depression on quality of life for people with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2003;4:515–521.
46. Cramer JA, Glassman M, Rienzi V. The relationship between poor medication compliance and seizures. *Epil Behav* 2002;3:38–42.
47. Cramer JA, Mattson RH, Prevey ML, Ouellette VL. How often is medication taken as prescribed? A novel assessment technique. *JAMA* 1989; 261:3273–3277.
48. Cramer JA, Mattson RH. Monitoring compliance with antiepileptic drug therapy. In: Cramer JA, Spilker B, eds. *Patient Compliance in Medical Practice and Clinical Trials.* New York: Raven Press; 1991:123–138.
49. Cramer JA, Scheyer RD, Mattson RH. Compliance declines between clinic visits. *Arch Intern Med* 1990;150:1509–1510.
50. Cramer JA. Compliance and quality of life. In: Trimble MR, Dodson WE, eds. *Epilepsy and Quality of Life.* New York: Raven Press; 1994:49–63.
51. Cramer JA. Exploration of changes in health-related quality of life after three months of vagus nerve stimulation. *Epilepsy Behav.* 2001;2:460–465.
52. Da Silva Sousa P, Lin K, Garzon E, et al. Self perception of factors that precipitate or inhibit seizures in Juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure.* 2005;14:340-346.
53. D'Ambrosio R., Fender J.S., Fairbanks J.P. et al. Progression from frontal-parietal to mesial-temporal epilepsy after fluid percussion injury in the rat // *Brain.* – 2005. – Vol. 128. (Pt 1). – P. 174-88.

54. Denio LS, Drake ME Jr, Pakalnis A. The effect of exercise on seizure frequency. *J Med.* 1989;20:171-176.
55. Desai BT, Whitman S, Coonley-Hoganson R, et al. Seizures and civilian head injuries. *Epilepsia.* 1983;24:289-296.
56. Donaire A., Carreno M., Agudo R. et al. Presurgical evaluation in refractory epilepsy secondary to meningitis or encephalitis: bilateral memory deficits often preclude surgery // *Epileptic Disord.* – 2007. – Vol. 9(2). – P. 127-33.
57. Dreifuss FE. The epilepsies: clinical implications of the international classification. *Epilepsia.* 1990; 31(Suppl 3):S3-S10.
58. Engel J Jr. Diagnostic evaluation. In: *Seizures and Epilepsy.* Philadelphia: FA Davis, 1989: 303-339.
59. Erickson TC. Spread of the epileptic discharge; an experimental study of the after-discharge induced by electrical stimulation of the cerebral cortex. *Arch Neurol Psychiatry.* 1940;43:429-452.
60. Falconer MA. Genetic and related etiological factors in temporal lobe epilepsy: a review. *Epilepsia.* 1971;12:13-31.
61. Fawley JA, Pouliot WA, Dudek FE. Epilepsy and reproductive disorders: The role of the gonadotropin-releasing hormone network. *Epilepsy Behav.* 2006;8:477-482.
62. Feeney DM, Gullotta FP, Pittman JC. Slow-wave sleep and epilepsy: rostral thalamus and forebrain lesion suppress spindles and seizures. *Exp Neurol.* 1977;56:212-226.
63. Felleman DJ, Van Essen DC. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb Cortex.* 1991;1(1):1-47.
64. Fountain NB, Kim JS, Lee SI. Sleep deprivation activates epileptiform discharges independent of the activating effect of sleep. *J Clin Neurophysiol.* 1998;15:69-75.
65. French JA, Williamson PD, Thadani VM, et al. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy I. Results of history and physical examination. *Ann Neurol.* 1993;34:774-780.
66. Frucht MM, Quigg M, Schwaner C, et al. Distribution of seizure precipitants among epilepsy syndromes. *Epilepsia.* 2000;41:1534-1539.
67. Frye CA, Bayon LE. Seizure activity is increased in endocrine states characterized by decline in endogenous levels of the neurosteroid 3 alpha,5 alpha THP. *Neuroendocrinology.* 1998;68(4):272-280; Erratum, *Neuroendocrinology.* 1998;68(6):436.
68. Fujii M, Akimura T, Ozaki S, et al. An angiographically occult arteriovenous malformation in the medial parietal lobe presenting as seizures of medial temporal lobe origin. *Epilepsia.* 1999;40(3):377-381.
69. Gall CM. Seizure-induced changes in neurotrophin expression: implications for epilepsy. *Exp Neurol.* 1993;124(1):150-166.
70. Geier S, Bancaud J, Talairach J, et al. Ictal tonic postural changes and automatisms of the upper limb during epileptic parietal lobe discharges. *Epilepsia.* 1977;18:517-524.
71. Gibbs FA, Gibbs EL. *Atlas of Electroencephalography.* Cambridge, MA: Addison-Wesley; 1953:201-225.
72. Gillingham FJ, Watson WF, Donaldson AA, et al. Stereotaxic lesions for the control of intractable epilepsy. *Acta Neurochir (Vienna).* 1976;23(Suppl):263-269.
73. Guerrini R, Ferrari AR, Battaglia A, et al. Occipitotemporal seizures with ictus emeticus induced by intermittent photic stimulation. *Neurology.* 1994;44:1253-259.
74. Harden CL, Pulver MC, Ravdin L, et al. The effect of menopause and perimenopause on the course of epilepsy. *Epilepsia.* 1999;40:1402-1407.
75. Harden CL, Rosenbaum DH, Daras M. Hyperglycemia presenting with occipital seizures. *Epilepsia.* 1991;32(2):215-220.
76. Harden CL. Polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome in epilepsy: Evidence for neurogonadal disease. *Epilepsy Curr.* 2005;5(4):142-146.
77. Hauser W., Annegers J., Kurland L. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1988 // *Epilepsia.* – 1993. – Vol. 34. – P. 453-478.
78. Hauser WA, Annegers JF. Risk factors for epilepsy. In: Anderson VE, Hauser WA, Leppik IE, et al., eds. *Genetic Strategies in Epilepsy Research.* Amsterdam: Elsevier; 1991:45-52.
79. Hauser WA, Hesdorffer DC. *Epilepsy: Frequency, Causes and Consequences.* New York: Demos; 1990.
80. Hauser WA, Ng SKC, Brust JC. Alcohol, seizures, and epilepsy. *Epilepsia.* 1988;29(Suppl 2):S66-S78.

81. Hauser-Hauw C, Bancaud J. Gustatory hallucinations in epileptic seizures: electrophysiological, clinical and anatomical correlates. *Brain*. 1987;110:339–359.
82. Herzog AG, Klein P, Ransil BJ. Three patterns of catamenial epilepsy. *Epilepsia*. 1997;38:1082-1088.
83. Herzog AG, Seibel MM, Schomer DL, et al. Reproductive endocrine disorders in women with partial seizures of temporal lobe origin. *Arch Neurol*. 1986;43(4):341–346.
84. Herzog AG. Altered reproductive endocrine regulation in men with epilepsy: Implications for reproductive function and seizures. *Ann Neurol*. 2002;51:539–542.
85. Hjalmarsson A., Blomqvist P., Skoldenberg B. Herpes simplex encephalitis in Sweden, 1990-2001: incidence, morbidity, and mortality // *Clin Infect Dis*. – 2007. – Vol. 45(7). – P. 875-80.
86. Ho SS, Berkovic SF, Newton MR, et al. Parietal lobe epilepsy: clinical features and seizure localization by ictal SPECT. *Neurology*. 1994;44:2277–2284.
87. Holtzman RNN, Goldensohn ES. Sensations of ocular movement in seizures originating in occipital lobe. *Neurology*. 1977;27:554–556.
88. Hsu FC, Smith SS. Progesterone withdrawal reduces paired-pulse inhibition in rat hippocampus: Dependence on GABA(A) receptor alpha4 subunit upregulation. *J Neurophysiol*. 2003;89(1):186–198.
89. Innocenti GM, Berbel P. Analysis of an experimental cortical network: I). Architectonics of visual areas 17 and 18 after neonatal injections of ibotenic acid; similarities with human microgyria. *J Neural Transplant Plast*. 1991;2(1):1–28.
90. Jackson JH. *Selected Writings of John Hughlings Jackson*. London: Staples Press; 1931.
91. Jacobs R., Harvey A.S., Anderson V. Executive function following focal frontal lobe lesions: impact of timing of lesion on outcome // *Cortex*. – 2007. – Vol. 43(6). – P. 792-805.
92. Janszky J, Fogarasi A, Jokeit H, et al. Lateralizing value of unilateral motor and somatosensory manifestations in frontal lobe seizures. *Epilepsy Res*. 2000;43:125–133.
93. Jennett B. *Epilepsy After Non-Missile Head Injuries*. 2nd ed. Chicago: William Heinemann; 1975.
94. Jobst BC, Siegel AM, Thadani VM, et al. Intractable seizures of frontal lobe origin: clinical characteristics, localizing signs and results of surgery. *Epilepsia*. 2000;41:1139–1152.
95. Jobst BC, Williamson PD. Frontal lobe seizures. In: Riggio S, ed. *Psychiatric Clinics of North America*. Philadelphia: WB Saunders; 2005:635–651.
96. Jones EG, Powell TP. An anatomical study of converging sensory pathways within the cerebral cortex of the monkey. *Brain*. 1970;93(4):793–820.
97. Kanazawa O, Sengoku A, Kawai I. Oculotonic status epilepticus. *Epilepsia*. 1989;30(1):121–123.
98. Kanner AM, Morris HH, Lüders H, et al. Supplementary motor seizures mimicking pseudoseizures: some clinic differences. *Neurology*. 1990;40:1404–1407.
99. Karbowski K. Vertigo and epilepsy. *Schweiz Rundsch Med Prax*. 1982;71(41):1600–1604.
100. Kastner S, Ungerleider LG. Mechanisms of visual attention in the human cortex. *Annu Rev Neurosci*. 2000;23:315–341.
101. Kellinghaus C, Kotagal P. Lateralizing value of Todd's palsy in patients with epilepsy. *Neurology*. 2004;62:289-291.
102. Kellinghaus C, Lüders HO. Frontal lobe epilepsy. *Epileptic Disord*. 2004;6(4):223–239.
103. Kim DW, Lee SK, Yun C-H, et al. Parietal lobe epilepsy: the semiology, yield of diagnostic workup, and surgical outcome. *Epilepsia*. 2004;45(6):641–649.
104. Kubota F, Shibata N, Shiihara Y, et al. Frontal lobe epilepsy with secondarily generalized 3 Hz spike-waves: a case report. *Clin Electroencephalogr*. 1997;28(3):166–171.
105. Kwan P., Brodie M.J. Effectiveness of first antiepileptic drug // *Epilepsia*. – 2001. – Vol. 42. – P. 1255-1260.
106. Laff R, Mesad S, Devinsky O. Epileptic kinetopsia: ictal illusory motion perception. *Neurology*. 2003;61(9):1262–1264.
107. Lancman ME, Asconape JJ, Penry KT, et al. Paroxysmal pain as sole manifestation of seizures. *Pediatr. Neurol*. 1993;9(5):404–406.
108. Lee S, Lee S, Kim D-W, et al. Occipital lobe epilepsy: clinical characteristics, surgical outcome, and role of diagnostic modalities. *Epilepsia*. 2005;46(5):688–695.
109. Löscher W., Schmidt D. Experimental and clinical evidence for loss of effect (tolerance) during prolonged treatment with antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2006; 47 (8): 1253-84.
110. Loring D.W. and Meador K.J. Cognitive and Behavioral Effects of Epilepsy Treatment. *Epilepsia* 2001, 42 (Suppl. 8): 24–32.

111. Maillard L, Vignal JP, Anxionnat R, et al. Semiologic value of ictal autoscopy. *Epilepsia*. 2004;45(4):391–394.
112. Majores M., Schoch S., Lie A., Becker A.J. Molecular neuropathology of temporal lobe epilepsy: complementary approaches in animal models and human disease tissue // *Epilepsia*. – 2007. – Vol. 48. Suppl 2. – P. 4-12.
113. Malow BA, Passaro E, Milling C, et al. Sleep deprivation does not affect seizure frequency during inpatient video-monitoring. *Neurology*. 2002;59:1371-1374.
114. Matherly GW, Pretorius JK, Babb TL. Influence of the type of initial precipitating injury and at what age it occurs on course and outcome in patients with temporal lobe seizures. *Journal of neurosurgery*. 1995; 82: 220–227.
115. Mattson RH. Emotional effects on seizure occurrence. In: Smith D, Treiman D, Trimble M, eds. *Advances in Neurology*. New York: Raven Press; 1991: 453-460.
116. McKenney JM, Slining JM, Henderson HR, et al. The effect of clinical pharmacy services on patients with essential hypertension. *Circulation* 1973;48:1104–1111.
117. Morillo LE, Ebner TJ, Bloedel JR. The early involvement of subcortical structures during the development of a cortical seizure focus. *Epilepsia*. 1982;23:571–585.
118. Mullan S, Vailati G, Karasick J, et al. Thalamic lesions for the control of epilepsy. *Arch Neurol*. 1967;16:277–278.
119. Munari C, Bonis A, Kochen S, et al. Eye movements and occipital seizures in man. *Acta Neurochir (Wien)*. 1984;33(Suppl):47–52.
120. Murialdo G, Galimberti CA, Fonzi S, et al. Sex hormones and pituitary function in male epileptic patients with altered or normal sexuality. *Epilepsia*. 1995;36(4):360–365.
121. Nakken KO, Roste GK, Hauglie-Hanssen E. Coeliac disease, unilateral occipital calcifications, and drug-resistant epilepsy: successful lesionectomy. *Acta Neurol Scand*. 2005;111(3):202–204.
122. Nakken KO, Solaas MH, Kjeldsen MJ, et al. Which seizure-precipitating factors do patients with epilepsy most frequently report? *Epilepsy Behav*. 2005;6:85-89.
123. Newark ME, Penry JK. Catamenial epilepsy: a review. *Epilepsia*. 1980;21:281-300.
124. Ng Y, Kim HL, Wheless J W. Successful neurosurgical treatment of childhood complex partial status epilepticus with focal resection. *Epilepsia*. 2003;44(3):468–471.
125. Okada R, Moshe SL, Albala BJ. Infantile status epilepticus and future seizure susceptibility in the rat. *Dev Brain Res*. 1984;15:177–183.
126. Olivier A, Gloor P, Andermann F, et al. Occipitotemporal epilepsy studied with stereotaxically implanted depth electrodes and successfully treated by temporal resection. *Ann Neurol*. 1982;11:428–432.
127. Pakalnis A, Paolicchi J. Psychogenic seizures after head injury in children. *J Child Neurol*. 2000;15:78–80.
128. Palmmini A, Andermann F, Dubeau F, et al. Occipitotemporal epilepsies: evaluation of selected patients requiring depth electrodes studies and rationale for surgical approaches. *Epilepsia*. 1993;34(1):84–96.
129. Penfield W, Jasper H. *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain*. Boston: Little, Brown; 1954.
130. Pfaender M, D'Souza WJ, Trost N, et al. Visual disturbances representing occipital lobe epilepsy in patients with cerebral calcifications and coeliac disease: a case series. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(11):1623–1625.
131. Phan TG, Cascino GD, Fulgham, J. Ictal abdominal pain heralding parietal lobe haemorrhage. *Seizure*. 2001;10:56–59.
132. Plazzi G, Tinuper P, Cerullo A, et al. Occipital lobe epilepsy: a chronic condition to transient occipital lobe involvement in eclampsia. *Epilepsia*. 1994;35(3):644–647.
133. Quesney LF, Costain M, Rasmussen T. Seizures from the dorsolateral frontal lobe. In: Chauvel P, Delgado-Escueta AV, Halgren E, et al., eds. *Frontal Lobe Seizures and Epilepsies*. New York: Raven Press; 1992:233–244.
134. Rasmussen T. Characteristics of a pure culture of frontal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 1983;24:482–493.
135. Rasmussen T. Cortical resection in the treatment of focal epilepsy. In: Purpura DP, Penry RK, Walter RD, eds. *Neurosurgical Management of the Epilepsies*. New York: Raven Press; 1975:139–154.

136. Rasmussen T. Surgery for epilepsy arising in regions other than the temporal and frontal lobes. In: Purpura DP, Penry JK, Walter RD, eds. *Neurosurgical Management of the Epilepsies*. New York: Raven Press; 1975:207–226.
137. Ray A, Kotagal P. Temporal lobe epilepsy in children: overview of clinical semiology. *Epileptic Disord*. 2005; 7: 299–307.
138. Reddy DS, Kim HY, Rogawski MA. Neurosteroid withdrawal model of perimenstrual catamenial epilepsy. *Epilepsia*. 2001;42(3):328–336.
139. Reddy DS. Role of neurosteroids in catamenial epilepsy. *Epilepsy Res*. 2004;99:118.
140. Rogawski M.A., Löscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nat. Rev. Neurosci* 2004; 5: 553-64.
141. Rowan AJ, Veldhuisen RJ, Nagelkerke NJD. Comparative evaluation of sleep deprivation and sedated sleep EEGs as diagnostic aids in epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1982;54:357-364.
142. Russell WR, Whitty CWM. Studies in traumatic epilepsy. 3. Visual fits. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1955;18:79–96.
143. Salanova V, Andermann F, Olivier A, et al. Occipital lobe epilepsy: electroclinical manifestations, electrocorticography, cortical stimulation, and outcome in 42 patients treated between 1930 and 1991. *Brain*. 1992;115:1655–1680.
144. Salanova V, Andermann F, Rasmussen TB. Occipital lobe epilepsy. In: Wyllie E, ed. *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practices*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1993:533–540.
145. Salazar AM, Jabbari B, Vance SC, et al. Epilepsy after penetrating head injury. I. Clinical correlates: a report of the Vietnam Head Injury Study. *Neurology*. 1985;35:1406–1414.
146. Satow T, Ikeda A, Hayashi N, et al. Surgical treatment of seizures from the peri-Sylvian area by perinatal insult: a case report of ictal hypersalivation. *Acta Neurochir (Wien)*. 2004;146(9):1021–1025; discussion 1026.
147. Satow T, Ikeda A, Yamamoto J, et al. Partial epilepsy manifesting atonic seizure: report of two cases. *Epilepsia*. 2002;43(11):1425–1431.
148. Saygi S, Spencer SS, Scheyer R, et al. Differentiation of temporal lobe ictal behavior associated with hippocampal sclerosis and tumors of temporal lobe. *Epilepsia*. 1994; 35: 737–742.
149. Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I, et al. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A distinctive clinical disorder. *Brain*. 1995;118(Pt 1):61–73.
150. Selai CE, Elstner K, Trimble MR. Quality of life pre and post epilepsy surgery. *Epilepsy Res*. 2000;38:67–74.
151. Semah F, Picot M-C, Adam C, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology*. 1998; 51: 1256–1262.
152. Serra M., Cuccu R., Ghiani C.A. et al. Antagonism of convulsions but failure to enhance GABA (A) receptor function by felbamate in mice tolerant to diazepam. *Neurochem Res* 1997; 22: 693-697.
153. Shihabuddin B, Abou-Khalil B, Delbeke D, et al. Orbito-frontal epilepsy masquerading as temporal lobe epilepsy—a case report. *Seizure*. 2001;10(2):134–138.
154. Shuper A, Stahl B, Mimouni M. Transient opercular syndrome: a manifestation of uncontrolled epileptic activity. *Acta Neurol Scand*. 2000;101(5):335–338.
155. Siegel AM, Williamson PD, Roberts DW, et al. Localized pain associated with seizures originating in the parietal lobe. *Epilepsia*. 1999;40(7):845–855.
156. Smith JR, Sillay K, Winkler P, et al. Orbitofrontal epilepsy: electroclinical analysis of surgical cases and literature review. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2004;82(1):20–25.
157. Spector S, Cull C, Glodstein LH. High and low perceived self-control of epileptic seizures. *Epilepsia*. 2001;42:556-564.
158. Spector S, Cull C, Glodstein LH. Seizure precipitants and perceived self-control of seizures in adults with poorly-controlled epilepsy. *Epilepsy Res*. 2000;38:207-216.
159. Spooner C.G., Berkovic S.F., Mitchell L.A. et al. New-onset temporal lobe epilepsy in children: lesion on MRI predicts poor seizure outcome. *Neurology*. 2006; 67(12): 2147-2153.
160. Steinlein OK, Stoodt J, Mulley J, et al. Independent occurrence of the CHRNA4 Ser248Phe mutation in a Norwegian family with nocturnal frontal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2000;41(5):529–535.
161. Sussman NM, Jackel RA, Kaplan LR, et al. Bicycling movements as a manifestation of complex partial seizures of temporal lobe origin. *Epilepsia*. 1989; 30: 527–531.

162. Sveinbjornsdottir S, Duncan JS. Parietal and occipital lobe epilepsy: a review. *Epilepsia*. 1993;34(3):493–521.
163. Swartz B.E., Houser C.R., Tomiyasu U. et al. Hippocampal Cell Loss in Posttraumatic Human Epilepsy // *Epilepsia* - 2006. – Vol.47. Suppl. 8. – P. 1373–1382.
164. Tachikawa E, Oguni H, Shirakawa S, et al. Acquired epileptiform opercular syndrome: a case report and results of single photon emission computed tomography and computer-assisted electroencephalographic analysis. *Brain Dev*. 2001;23(4):246–250.
165. Tan JH, Wilder-Smith E, Lim ECH, et al. Frequency of provocative factors in epileptic patients admitted for seizures: a prospective study in Singapore. *Seizure*. 2005;14:464–469.
166. Taylor I, Scheffer IE, Berkovic SF. Occipital epilepsies: identification of specific and newly recognized syndromes. *Brain*. 2003;126(Pt 4):753–769.
167. Temkin N, Davis G. Stress as a risk factor for seizures among adults with epilepsy. *Epilepsia*. 1984;25:450–460.
168. Temkin O. *The Falling Sickness*. Baltimore: Johns Hopkins Press; 1985.
169. Tiacchi C, D'Allesandro P, Cantisani TA, et al. Epilepsy with bilateral occipital calcifications: Stürge-Weber variant or a different encephalopathy. *Epilepsia*. 1993;34(3):528–539.
170. Tinuper P, Aguglia U, Pellissier JF, et al. Visual ictal phenomena in a case of Lafora disease proven by skin biopsy. *Epilepsia*. 1983;26(6):577–584.
171. Trevathan E, Cascino GD. Partial epilepsy presenting as focal paroxysmal pain. *Neurology*. 1988;38:329–330.
172. Turner BH, Mishkin M, Knapp M. Organization of the amygdalopetal projections from modality-specific cortical association areas in the monkey. *J Comp Neurol*. 1980;191:515–543.
173. Urquhart J. Variable patient compliance in ambulatory trials—nuisance, threat, opportunity. *J Antimicrob Chemother* 1993;32:643–649.
174. Vickrey BG, Hays RD, Graber J, et al. A health-related quality of life instrument for patients evaluated for epilepsy surgery. *Med Care*. 1992;30:299–319.
175. Von Oertzen J, Urbach H, Jungbluth S. et al. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2002. – Vol. 73. – P. 643–674.
176. Wada JA, Cornelius LR. Functional alteration of deep structures in cats with chronic focal cortical irritative lesions. *Arch Neurol*. 1960;3:425–447.
177. Wang CP, Hsieh PF, Chen CC, et al. Hyperglycemia with occipital seizures: images and visual evoked potentials. *Epilepsia*. 2005;46(7):1140–1144.
178. Wasterlain CG. Effects of neonatal status epilepticus on rat brain development. *Neurology*. 1976;26:975–986.
179. Waterman K, Purves SJ, Kosaka B, et al. An epileptic syndrome caused by mesial frontal lobe foci. *Neurology*. 1987;37:577–582.
180. Weber JP, Silbergeld DL, Winn HR. Surgical resection of epileptogenic cortex associated with structural lesions. *Neurosurg Clin North Am*. 1993;4:327–336.
181. Westbrook LE, Devinsky O, Geocadin R. Nonepileptic seizures after head injury. *Epilepsia*. 1998;39:978–982.
182. Wilkinson HA. Epileptic pain: an uncommon manifestation with localizing value. *Neurology*. 1973;23:518–520.
183. Williamson PD, Boon PA, Thadani VM, et al. Parietal lobe epilepsy: diagnostic considerations and results of surgery. *Ann Neurol*. 1992;31:193–201.
184. Williamson PD, Spencer DD, Spencer SS, et al. Complex partial seizures of frontal lobe origin. *Ann Neurol*. 1985;18:497–504.
185. Williamson PD, Spencer SS. Clinical and EEG features of complex partial seizures of extratemporal origin. *Epilepsia*. 1986;27(Suppl 2):46–63.
186. Williamson PD, Thadani VM, Darcey TM, et al. Occipital lobe epilepsy: clinical characteristics, seizure spread patterns and results of surgery. *Ann Neurol*. 1992;31:3–13.
187. Williamson PD, Van Ness PC, Wieser HG, et al. Surgically remediable extratemporal syndromes. In: Engel J Jr, ed. *Surgical Treatment of the Epilepsies*. New York: Raven Press; 1993:65–76.
188. Williamson PD. Epileptic pain with parietal lobe seizure origin. *Epilepsia*. 1995;36(Suppl 4):158.

189. Williamson PD. Frontal lobe seizures. Problems of diagnosis and classification. In: Chauvel P, Delgado-Escueta AV, Halgren E, et al., eds. *Advances in Neurology*, Vol. 57. New York: Raven Press; 1992:289–309.
190. Yamamoto J, Ikeda A, Matsubishi M, et al. Seizures arising from the interior parietal lobule can show ictal semiology of the second sensory seizure (S11 seizure). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:367–369.
191. Yeh H, Privitera M. Secondary epileptogenesis in humans with cerebral arteriovenous malformations. *Epilepsia*. 1989;30(5):683.
192. Yeh H.S., Privitera M.D. Secondary epileptogenesis in cerebral arteriovenous malformations // *Arch Neurol*. – 1991. – Vol. 48(11). – P. 1122-4.
193. Yeh HS, Kashiwagi S, Tew JM, et al. Surgical management of epilepsy associated with cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 1990;72:216–223.
194. Young GB, Blume WT. Painful epileptic seizures. *Brain*. 1983;106:537–554.



MoreBooks!
publishing



yes i want morebooks!

Покупайте Ваши книги быстро и без посредников он-лайн – в одном из самых быстрорастущих книжных он-лайн магазинов! окружающей среде благодаря технологии Печати-на-Заказ.

Покупайте Ваши книги на
www.more-books.ru

Buy your books fast and straightforward online - at one of world's fastest growing online book stores! Environmentally sound due to Print-on-Demand technologies.

Buy your books online at
www.get-morebooks.com



VDM Verlagsservicegesellschaft mbH

Heinrich-Böcking-Str. 6-8
D - 66121 Saarbrücken

Telefon: +49 681 3720 174
Telefax: +49 681 3720 1749

info@vdm-vsg.de
www.vdm-vsg.de

