

А.С. Котов • К.В. Фирсов

Фармакорезистентная эпилепсия

Учебное пособие

Тест Вады
Электроэнцефалография
Нейровизуализация
Онкологические заболевания
Антиприступные медикаменты
Эпилепсия
Фармакорезистентность
Психиатрическая оценка
Магнитоэнцефалография
Резективные операции
Диетотерапия

Москва • 2021



МОНИКИ
1775

ФАКУЛЬТЕТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

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

Утверждено решением ученого совета
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
Протокол заседания ученого совета № 7 от 19.07.2021

А.С. Котов, К.В. Фирсов

Фармакорезистентная эпилепсия

Учебное пособие

Москва
2021

В учебном пособии с современных позиций рассмотрены вопросы этиологии, патогенеза, клинического полиморфизма, диагностики, лечения, профилактики фармакорезистентных фокальных эпилепсий у взрослых.

Пособие предназначено для неврологов, психиатров, клинических психологов, а также врачей других специальностей. Материалы внедрены в педагогическую практику на цикле ПК «Неврология» (темы 4, 5, 7) кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Авторы:

А.С. Котов – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., руководитель отделения неврологии, профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

К.В. Фирсов – канд. психол. наук, врач-невролог, старший лаборант отделения неврологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Рецензенты:

Е.В. Силина – д-р мед. наук, профессор кафедры патологии человека Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

О.Л. Бадалян – д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Ю.А. Белова – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения неврологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Введение

Формы эпилепсии, устойчивые к медикаментозному лечению, представляют собой важную медицинскую и социальную проблему. Неподдающиеся коррекции постоянные эпилептические приступы вызывают у пациентов социальные и финансовые проблемы, снижают качество жизни.

Перед эпилептологом стоит задача раннего выявления фармакорезистентности в целях предотвращения длительного периода неэффективной терапии. К сожалению, в реальной клинической практике выявление пациентов с неблагоприятным прогнозом происходит только после длительного безуспешного лечения различными лекарствами. В настоящее время в англоязычной литературе вместо термина «антиэпилептические препараты» (англ. antiepileptic drugs) используется термин «антиприступные медикаменты» (АПМ, англ. antiseizure medications). В нашей работе мы будем придерживаться новой аббревиатуры. Однако необходимо учитывать, что практическому врачу приходится иметь дело также с эпилепсией, протекающей без клинических приступов, например, при эпилептической энцефалопатии. Следовательно, новый термин сужает поле деятельности, ограничиваясь воздействием препаратов только на приступы. Установление фармакорезистентности необходимо для корректировки стратегии лечения пациента, назначения современных немедикаментозных методов лечения (оперативное пособие, глубокая стимуляция мозга, стимуляция блуждающего нерва, кетогенная диета и др.). При установлении факта фармакорезистентности эпилепсии необходимо точное выявление и устранение ее возможных причин, так как данная фармакорезистентность служит результатом неправильной диагностики, неадекватного противозепилептического лечения или невыполнения больным рекомендаций врача.

Практическому врачу приходится постоянно корректировать медикаментозную терапию на этапах лечения до установления фармакорезистентности, лечения в комбинации с немедикаментозными методами при установлении фармакорезистентности и послеоперационного лечения.

В настоящее время требуется по максимуму использовать возможности комплексной диагностики эпилепсии и адекватно подобранной терапии для уменьшения количества пациентов с фармакорезистентной эпилепсией (ФРЭ), что определяет актуальность и значимость данной работы.

Современное определение фармакорезистентной эпилепсии

В русскоязычной научной литературе термин «фармакорезистентная эпилепсия» употребляется наряду с такими определениями эпилепсии, как «резистентная», «лекарственно-резистентная», «рефрактерная», «медикаментозно-рефрактерная», «трудноизлечимая».

В 2010 г. был опубликован доклад целевой группы ILAE (International League Against Epilepsy – Международная противоэпилептическая лига), разработавшей консенсусное определение ФРЭ [53]. Сайт ILAE полно представлен только на английском языке. В оригинале определение звучит следующим образом: "Drug resistant epilepsy is defined as failure of adequate trials of two tolerated, appropriately chosen and used antiepileptic drug schedules (whether as monotherapies or in combination) to achieve sustained seizure freedom". По нашему мнению, можно предложить следующий перевод: «Фармакорезистентная эпилепсия определяется как невозможность достижения стойкой ремиссии приступов при применении двух хорошо переносимых, правильно выбранных и назначенных в адекватных дозах антиприступных медикаментов (в монотерапии или в комбинации)».

Согласно действующему в настоящее время определению ILAE, решение о признании эпилепсии фармакорезистентной принимается на основании опыта применения схем лечения, предложенных данной организацией. Однако со временем рекомендации по применению препаратов могут подвергаться коррекции. Авторы определения предусматривали его изменение в соответствии с результатами последующих исследований, однако за 10 лет, прошедших после его принятия, оно не подверглось модификации.

Из определения ILAE следует, что ятрогенные и носорогенные факторы не учитываются при установлении фармакорезистентности. В реальной практике для врача и пациента основными признаками ФРЭ становятся отсутствие стойкой ремиссии приступов и наличие выраженных побочных эффектов.

Предикторы наличия фармакорезистентной эпилепсии

Пациенты с ФРЭ подвержены высокому риску заболеваемости и смертности, однако их направление на специализированную помощь часто задерживается. Выявление предикторов ФРЭ и изменение на основании этого стратегии лечения у конкретного пациента позволяет из-

бежать потери времени, применения неэффективных АПМ, нарастания патологии, появления побочных эффектов от лекарственной терапии.

Отсутствие стойкой ремиссии приступов возможно в следующих случаях:

- при неправильном диагнозе;
- при неправильном лечении;
- при правильном диагнозе, адекватном лечении, наличии негативно влияющих факторов образа жизни;
- при правильном диагнозе, адекватном лечении, отсутствии негативно влияющих факторов образа жизни.

К основным «имитаторам» эпилепсии, при которых ставится неправильный диагноз, относятся следующие заболевания и патологические состояния:

- психогенные неэпилептические приступы;
- обмороки;
- транзиторные ишемические атаки;
- гипогликемические состояния;
- мигренозные приступы со спутанностью сознания;
- нарушения сна, такие как нарколепсия и др.;
- двигательные расстройства (тики, тремор, дистония).

При неправильном лечении выделяют ятрогенные (связанные с активностью врача) и носорогенные (связанные с поведением пациента) факторы. К ятрогенным Л.Р. Зенков (2001) относил такие факторы, как неправильный выбор препарата, неправильная доза препарата, иррациональная политерапия, нарушения регулярности лечения, отмена препарата с диагностическими целями; к носорогенным – нарушения дозировки лекарств, нарушение выбора лекарств, нарушение гигиенического режима, прекращение приема лекарств. Согласно исследованиям данного автора, основными причинами неуспешности лечения были иррациональная политерапия, неправильная доза препарата, неправильный выбор препарата [4].

Наиболее распространенные негативно влияющие факторы образа жизни (провокаторы приступов) включают стресс, депривацию сна, физическую активность, прием алкоголя, некомплаентность, необоснованную генерическую замену АПМ, прием препаратов, снижающих порог возбудимости нервных клеток, проведение оперативных вмешательств с применением наркоза, метаболические расстройства, гипервентиляцию, высокую температуру тела, гормональные нарушения,

менструацию, беременность и роды [10, 12]. Определить данные провокаторы можно уже при первоначальном сборе анамнеза [13].

При правильном диагнозе, адекватном лечении, в отсутствие негативно влияющих факторов образа жизни и наблюдающемся при этом отсутствии стойкой ремиссии приступов следует предположить наличие ФРЭ. Постановка данного диагноза является высокоответственным решением, следовательно, практическому врачу необходимо иметь операциональные предикторы ФРЭ и алгоритм работы с ними.

Пациенты, склонные к развитию ФРЭ, могут быть идентифицированы уже в неонатальном и раннем младенческом периоде. Фармакорезистентные неонатальные приступы и генетико-метаболические нарушения служат прогностическими факторами возникновения ФРЭ. Высокая частота асфиксии, сочетающейся с установленным генетико-метаболическим заболеванием, еще в большей степени подчеркивает необходимость генетического тестирования у детей с неонатальными приступами, в том числе при наличии гипоксически-ишемического повреждения.

Генетические предикторы фармакорезистентности

Формирование ФРЭ имеет довольно много причин, в том числе и генетических. В настоящее время можно установить, какие генетические мутации ассоциируются с теми или иными микроструктурными изменениями, клиническими проявлениями, синдромами и др.

Практический интерес представляют гены, кодирующие натриевые (SCN1A, SCN2A, SCN3A, SCN8A, SCN1B), калиевые (KCNA1, KCNA2, KCNB1, KCND7, KCNH5, KCNJ10, KCNQ2, KCNT1), кальциевые ($\alpha 1H$) каналы, аденозинтрифосфатсвязывающие кассетные транспортеры (ABCB1, ABCC2, ABCC5, ABCG2), митохондриальные транспортеры (SLC2A1, SLC6A1, SLC6A4, SLC6A11, SLC9A6, SLC25A22, SLC35A2), ферменты метаболизма лекарств (CYP2C1, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A5, CYP3A4), рецепторы гамма-аминомасляной кислоты (GABRA1 и GABBR1).

Дополнительную важность генетическому обследованию придает то, что иногда метаболические скрининговые тесты могут быть нормальными или давать неспецифические результаты. Идентификация генетических факторов позволяет отнести пациентов в группу риска или имеющих шансы на положительный ответ на терапию. Секвенирование повышает эффективность лечения, делает его персонализированным

и снижает частоту госпитализаций пациентов с ФРЭ. Быстрое секвенирование всего экзома у пациентов с фульминантным началом трудно-излечимой эпилепсии может свести к минимуму обширную диагностическую оценку.

Несмотря на то что секвенирование всего экзома вошло в клиническую практику, панели генов эпилепсии могут в ряде случаев иметь приоритет из-за более низкой стоимости и более быстрого времени проведения исследования, особенно у пациентов с характерной клинической картиной хорошо изученных эпилептических синдромов, имеющих известную генетическую основу (синдром Драве, генерализованная эпилепсия с фебрильными судорогами плюс и др.).

При ФРЭ установление генетических предикторов позволяет определить у конкретного пациента бесперспективность применения АПМ и необходимость перехода на другие методы терапии. Тем не менее необходимость проведения дорогостоящего генетического исследования определяется в каждом случае индивидуально.

Биомаркеры фармакорезистентной эпилепсии

Определение биомаркеров синаптических изменений, нейровоспаления и нейродегенерации признается перспективным направлением в диагностике ФРЭ.

При эпилептогенезе в головном мозге происходят патологические и адаптивные процессы (гибель нейронов и нейроглии, прорастание аксонов, реорганизация нейронных сетей, высвобождение нейромедиаторов, нейрогенез и др.). Образующиеся при этом метаболиты, белки, мРНК, микроРНК, ДНК служат биомаркерами эпилептогенеза и могут указывать на наличие, тип, тяжесть повреждения ткани с эпилептогенным потенциалом. Биомаркеры могут не только служить индикаторами эпилептогенеза, но в сочетании с визуализацией и электрофизиологическими методами диагностики помочь локализовать эпилептогенную зону. Биомаркеры, специфичные для эпилептогенного очага, могут быть визуализированы селективными ПЭТ-трейсерами и использованы до операции для определения эпилептогенной зоны.

В качестве биомаркеров могут использоваться молекулы, вовлеченные в аномальную синаптическую передачу (рецепторы гамма-аминомасляной кислоты, глутаматные или никотиновые рецепторы); протеинкиназы (CDK5, CK2, TrKB, ADK, m-TOR), молекулы воспаления

(С-реактивный белок, IL-1b, IL-6, COX-2, TGF-bR), эпигенетические маркеры (miR-132, miR-34a, рилин); метаболиты (мио-инозитол, глутатион, N-ацетиласпартат, гомованилиновая кислота, 5-гидроксииндолуксусная кислота) [35].

Установлено, что уровень α -синуклеина в сыворотке крови значительно повышен у детей с эпилепсией и приобретенными демиелинизирующими нарушениями центральной нервной системы и коррелирует с показателями тяжести заболевания. Уровень сывороточного IL-1 β статистически значимо коррелировал только с фармакорезистентностью у детей с эпилепсией. Эти данные подтверждают, что сывороточные уровни α -синуклеина и IL-1 β служат потенциальными прогностическими биомаркерами тяжести заболевания у детей с эпилепсией [30]. У пациентов с ФРЭ в циркулирующей крови повышен уровень miR-134 и miR-146a.

Резецированные ткани головного мозга пациентов с фокальной эпилепсией, перенесших хирургическое вмешательство, являются ценными модельными системами не только для понимания процесса эпилептогенеза, но и для определения биомаркеров.

Структурные (морфологические) предикторы

К основным структурным (морфологическим) предикторам ФРЭ относятся онкологические заболевания, пороки развития коры головного мозга, сосудистые мальформации, медиальный височный склероз.

Онкологические заболевания

ФРЭ нередко встречается у пациентов с опухолями головного мозга. Не менее 30% больных с первичными опухолями головного мозга имеют эпилептические приступы [73]. Зачастую судороги служат начальным симптомом опухоли. Наличие приступов может означать прогрессирование опухоли или ее рецидив. Высокий риск развития эпилепсии имеется при медленно растущих опухолях (низкодифференцированных глиомах) и множественных метастазах.

Опухоли, расположенные в височной, лобной, теменной областях чаще вызывают эпилептические приступы, чем расположенные в затылочной. Приступы обычно бывают фокальными с последующей генерализацией и часто фармакорезистентными. На тяжесть приступов влияют такие факторы, как гистопатологические характеристики опухоли и ее локализация.

Предполагаемыми патофизиологическими механизмами развития эпилепсии при опухолях головного мозга могут быть нейрональная и глиальная дисфункции, нарушения сосудистого гомеостаза, изменения ионного обмена и рН. ФРЭ при опухолях головного мозга обусловлена несколькими факторами: развитием опухоли, модификациями опухолевых и перитуморальных тканей, онкологическим лечением. Генетические факторы также играют важную роль, и белки множественной лекарственной устойчивости (англ. multidrug resistance proteins), связанные с опухолями головного мозга, могут быть основной причиной рефрактерности эпилепсии.

ФРЭ может наблюдаться также у онкологических больных, не имеющих первичной опухоли головного мозга или метастазов в головной мозг. Ее причинами при данной патологии становятся электролитные нарушения, гипогликемия, гипоксия, печеночная недостаточность, паранеопластический энцефалит, лептоменингеальный карциноматоз, побочные эффекты от лекарственных препаратов и лучевой терапии, инфекции центральной нервной системы, наличие ранее существовавшей эпилепсии.

Для борьбы с приступами требуется полная резекция опухолевого очага поражения с удалением дополнительной эпилептогенной зоны, что, к сожалению, не всегда возможно. Эпилептогенная зона зачастую простирается за границы опухоли, следовательно, существует опасность сохранения приступов после неполной резекции. По этой причине возрастает значимость методов функциональной диагностики, позволяющих определить границы эпилептогенной зоны.

Более $\frac{2}{3}$ пациентов с опухолями головного мозга и ФРЭ получают пользу от проведенной хирургической резекции, которая им показана исходя из онкологических и эпилептологических соображений. Однако у 15% пациентов после операции наблюдаются приступы, что вызывает необходимость проведения инвазивных записей электроэнцефалограммы (ЭЭГ) и повторных операций [29].

Пороки развития коры головного мозга

Около 40% ФРЭ вызваны пороками развития коры головного мозга (ПРКГМ) [40]. Согласно данным Y. Kun и соавт. (2020), ПРКГМ служат наиболее частой причиной ФРЭ у детей в Китае (94,36%) [51].

ПРКГМ – макроскопические или микроскопические аномалии коры головного мозга, возникающие вследствие прерывания нормальных этапов формирования кортикальной пластинки. Повреждающими

факторами могут быть генетические мутации, экзогенные и эндогенные токсины, ионизирующая радиация, инфекция, гипоксия. В настоящее время наблюдается увеличение числа мутагенных факторов среды (новые химические соединения, медикаментозные воздействия, загрязнение окружающей среды и др.), что создает реальные предпосылки для возникновения ПРКГМ.

Отличительной особенностью данной патологии является то, что тип порока зависит не столько от повреждающего агента, сколько от стадии нарушения эмбриогенеза. Каждый порок развития связан с «поломкой» в определенном периоде развития нервной системы.

Основными клиническими признаками того, что причины приступов связаны с мальформациями головного мозга, служат задержка развития, постоянный очаговый неврологический дефицит, семейный анамнез задержки развития или эпилепсии, часто встречающиеся приступы с самого начала заболевания, эпизоды эпилептического статуса. Чаще всего симптомы проявляются в раннем детском или молодом взрослом возрасте.

Диагностика ПРКГМ основана на данных нейровизуализации, клинической картине и генетических данных. Однако диагностические термины для различных подтипов ПРКГМ используются по-разному, полного согласия относительно их определений не достигнуто. Высокая степень клинической, нейровизуализационной и генетической гетерогенности ПРКГМ требуют междисциплинарного подхода в вопросах классификации данной патологии. Схемы классификации постоянно меняются, но при этом все они основаны на трех наиболее важных событиях формирования коры головного мозга: пролиферации и апоптозе нейронов и глии в желудочковой и субвентрикулярной зонах, миграции незрелых нейронов в развивающуюся кору головного мозга и постмиграционной кортикальной организации [24].

Классификации не являются жесткими, неизменяемыми парадигмами, скорее их следует рассматривать как динамические, «текущие» модели, которые непрерывно развиваются по мере накопления знаний о лежащих в их основе патологических механизмах. Открытие многих генов, белков и путей, участвующих в развитии коры головного мозга, улучшало понимание ПРКГМ, меняло классификационные схемы.

Например, исследования взаимоотношений «генотип – фенотип» показали, что различные мутации в одном и том же гене могут приводить к различным типам ПРКГМ, а мутации в разных генах, функциониру-

ющих в одном и том же пути, могут вызывать один и тот же кортикальный порок развития. Более того, различные патологические механизмы могут вызывать один и тот же фенотип ПРКГМ при визуализации [59].

В настоящее время для классификации рекомендуется использовать соглашение международной группы экспертов в рамках The European Network Neuro-MIG initiative on Brain Malformations (<https://www.neuro-mig.org/>) [67].

Патологические изменения на ранних стадиях эмбриогенеза часто влияют на более поздние события, помимо этого, различные процессы одновременно или в разное время происходят в разных частях мозга. Основными мальформациями при ФРЭ становятся фокальная корковая дисплазия, гемимегалэнцефалия, лиссэнцефалия, подкорковая ламинарная гетеротопия, перивентрикулярная узловатая гетеротопия, полимикрогирия, шизэнцефалия.

Отдельные гены, ответственные за различные ПРКГМ (лиссэнцефалию, подкорковую ламинарную гетеротопию и ряд других), были идентифицированы, что позволило получить представление о том, как мутации генов приводят к аномальной кортикальной цитоархитектуре. Этиология таких ПРКГМ, как фокальная кортикальная дисплазия, гемимегалэнцефалия и полимикрогирия, остается неизвестной.

Лечение ФРЭ, связанной с ПРКГМ, может потребовать кортикальной резекции, выполняемой для удаления аномальной области коры головного мозга.

Сосудистые мальформации

Сосудистые мальформации могут быть причиной возникновения ФРЭ. Среди спектра внутричерепных сосудистых мальформаций особое значение для эпилепсии имеют артериовенозные мальформации (АВМ) и кавернозные мальформации (КМ). Судороги у пациентов с данной патологией могут возникать *de novo* или вторично по отношению к внутримозговому кровоизлиянию. Пациенты с первым в истории приступом, имеющие АВМ или КМ, теперь могут считаться больными эпилепсией в соответствии с критериями ILAE [37].

Особенности, связанные с возникновением эпилептических приступов при КМ, заключаются в множественности поражений и кортикальной локализации, в то время как АВМ наиболее часто сочетается с молодым возрастом, височной локализацией, вовлечением коры и диаметром очага более 3 см.

У 45–78% пациентов с АВМ-связанной эпилепсией и 47–60% пациентов с КМ-связанной эпилепсией можно достичь ремиссии только с помощью АПМ [48].

Медиальный височный склероз

При медиальном височном (темпоральном) склерозе очаг эпилептогенеза располагается в медиобазальных отделах височной доли – амигдале, гиппокампе (наиболее часто), крючке. В данных структурах обнаруживаются атрофические и глиозные изменения. Склероз гиппокампа (СГ) – наиболее частый гистологический диагноз у взрослых пациентов, прооперированных по поводу ФРЭ. Гиппокамп состоит из двух частей: зубчатой извилины и завитка (аммонова рога). В силу своей функциональной организации он по праву считается самой эпилептогенной зоной мозга. В коре гиппокампа имеется три слоя нейронов. Основным клеточным элементом гиппокампа служит слой пирамидальных клеток. Данный слой разделяется на 4 сектора – СА1, СА2, СА3 и СА4 (от *cornu ammonis* – аммонов рог). Структурные изменения при СГ могут варьировать от минимальных, ограниченных одним сектором СА, до грубых, распространяющихся за пределы медиальной височной доли.

Склерозированный гиппокамп имеет меньший объем и меньшее число пирамидальных клеток, более плотную консистенцию, глиоз. Гранулярный слой зубчатой извилины, несмотря на снижение плотности нейронов, остается более сохранным по сравнению с секторами СА. При СГ, в отличие от его атрофии при ишемических повреждениях и нейродегенеративных заболеваниях, поражение нейронов не выходит за пределы секторов СА.

Основой для классификации СГ явились потеря нейронов и глиоз в пирамидальном слое гиппокампа. Классификация ILAE 2013 г. разделяет СГ на типичные (тип 1) и атипичные (типы 2 и 3) группы [27]. При СГ 1-го типа нейрональное выпадение имеется во всех слоях гиппокампа. При 2-м типе нейроны выпадают преимущественно в секторе СА1. При 3-м типе поражается только сектор СА4 в области перехода в зубчатую извилину. Данная классификация рассматривает паттерны потери нейронов и глиоза как объективные показатели склероза и не включает в себя другие изменения (например, прорастание мшистых волокон, межнейронные изменения), которые могут быть более сложными для воспроизведения лабораториями.

Этиология СГ гетерогенна. Генетическая предрасположенность может реализоваться в СГ при наличии повреждающего агента. Тем не менее для его возникновения не обязательно сочетание генетической предрасположенности и повреждающего агента, вызвать СГ может и каждый из этих факторов по отдельности. Например, СГ может наблюдаться у пациентов с наследственными семейными формами височной эпилепсии, связанными с мутациями генов *SCN1a* и *SCN1b*, кодирующих белки натриевых каналов, не имеющих фебрильных приступов.

Основной причиной поражения височной доли служит перинатальное поражение. Гибель нейронов в перинатальном периоде обусловлена сочетанием гипоксии, ишемии и действием некоторых нейротрансмиттеров, в частности глутамата. Фактором высокого риска поражения гиппокампальной области считают атипичные фебрильные судороги (возникают на фоне гипертермии в возрасте до 5 лет, отличаются высокой продолжительностью (более 30 минут) и часто наличием очаговой неврологической симптоматики и выраженной латерализацией моторных феноменов в приступе (унилатеральные судороги, адверсия), которые имеются в анамнезе 30% больных височной эпилепсией). Другими этиологическими факторами могут быть кортикальные дисплазии, опухоли, мальформации, травмы. В анамнезе у пациентов часто отмечаются фебрильные судороги детского возраста, а также травмы и инфекции центральной нервной системы.

Отличительные особенности патогенеза СГ – снижение числа нейронов и гипервозбудимость непораженной нервной ткани. При спрутинге мшистых волокон аномальные аксоны гранулярных клеток вместо иннервации СА реиннервируют через возбуждающие синапсы молекулярные нейроны зубчатой извилины, в результате чего создаются локальные электрические цепи, генерирующие приступ.

По всей видимости, именно вовлеченность непораженных тканей в патологический процесс объясняет недостаточно благоприятный исход после операции по удалению склерозированного гиппокампа.

Пациентов с фармакорезистентной медиальной височной эпилепсией следует направлять в специализированный центр для прехирургического обследования и оперативного лечения. Хирургическое лечение при СГ позволяет избавиться от приступов в 58% случаев, а медикаментозная терапия – лишь в 8% [76]. Из тщательно отобранных пациентов после операции примерно $\frac{2}{3}$ останутся без приступов в первые 2–3 года, а около 57% – в течение 5 лет [34]. Продолжение фармакотерапии при не-

эффективности двух препаратов при медиальной височной эпилепсии не сопровождается ремиссией приступов, в то время как при хирургическом лечении у 11 из 15 пациентов приступы прекращаются [36].

Клинические предикторы

Для опытного эпилептолога некоторые клинические проявления болезни могут быть предикторами ФРЭ, например, ранние приступы, возникающие в течение первых 7 дней после внутримозгового кровоизлияния.

Согласно данным А.С. Котова (2012), вероятностными предикторами фармакорезистентности служат ранний возраст дебюта эпилепсии, неудачи предшествующей терапии, диффузная эпилептиформная активность или аномальная фоновая активность на ЭЭГ, процессуальный характер поражения мозга. Наиболее достоверным предиктором фармакорезистентности признается высокая частота приступов [6]. Иногда противоэпилептические препараты могут вызывать аггравацию приступов [7].

По мнению А. Gomez-Ibañez и соавт. (2017), раннее начало приступов (возраст < 13 лет), продолжительный период болезни, наличие генерализованных типов приступов, эпилептический статус, ЭЭГ с генерализованной эпилептиформной активностью и преобладанием полиспайков, побочные эффекты от АПМ следует считать неблагоприятными прогностическими факторами. Согласно данным этих авторов, из 470 ранее не получавших лечения пациентов 222 (47%) избавились от приступов во время лечения их первым противоэпилептическим препаратом и 67 (14%) – во время лечения вторым или третьим препаратом, то есть по мере использования каждого следующего препарата вероятность достижения ремиссии снижалась [38].

В исследованиях Р. Kwan и М. J. Brodie (2000) было установлено, что пациенты, у которых до начала терапии было много приступов или которые неадекватно реагировали на начальное лечение АПМ, скорее всего, будут иметь ФРЭ [54].

У взрослых пациентов с генерализованными приступами прогностическими факторами фармакорезистентности, по мнению J. P. Orozco-Hernández и соавт. (2018), являются аура, аномальные результаты неврологического обследования и наличие в анамнезе эпилептического статуса [61].

У данной группы пациентов, согласно мнению А. Voll и соавт. (2015), к неблагоприятным прогностическим факторам относятся эпилепсия,

диагностированная до 12 лет, эпилептический статус в анамнезе, задержка развития, эпилепсия неизвестной этиологии, наличие более одного типа приступов, к благоприятным – хороший ответ на первое применение АПМ, наличие в анамнезе фебрильных приступов [74].

Согласно данным P.L. Roy и соавт. (2019), длительное время течения эпилепсии, высокая частота приступов, фокальные приступы с нарушением сознания, большое количество принимаемых АПМ, медиальный височный склероз и битемпоральная эпилепсия служат прогностическими факторами последующей фармакорезистентности [64].

По мнению M. Stefanatou и соавт. (2019), у больных медиальной височной эпилепсией негативными прогностическими факторами являются активация сна на ЭЭГ, иктальные автоматизмы, возникновение фокальных и генерализованных тонико-клонических судорог, а также увеличение числа опробованных АПМ [69].

Согласно исследованиям W. Xue-Ping и соавт. (2019), статистически значимыми факторами риска ФРЭ являются аномальная ЭЭГ (как медленноволновые, так и эпилептиформные разряды), эпилептический статус, структурная этиология и фебрильные приступы в анамнезе [77].

По данным С.О. Айвазяна (2017), к предикторам ФРЭ относятся неэффективность первого уместного АПМ, структурные повреждения головного мозга, предшествующие приступам отклонения в неврологическом статусе, высокая частота приступов перед лечением, наличие разных типов приступов, структурный эпилептический статус, структурная эпилептическая энцефалопатия, возраст дебюта до 1 года, фокальное замедление на ЭЭГ, неонатальные судороги; эпилепсия, не определенная как фокальная или генерализованная; мультифокальная эпилепсия, патологическая первая ЭЭГ, лобная локализация очага эпилепсии [2, 3].

Таким образом, в последнее время наряду с изучением клинических предикторов фармакорезистентности сферой активных научных исследований стали генетические предикторы и биомаркеры. Удешевление и более широкая доступность генетических и биохимических методов диагностики позволят практическому врачу оптимизировать стратегии обследования и лечения пациентов с ФРЭ.

Диагностика фармакорезистентной эпилепсии

При наличии приступов пациент вначале обращается за помощью к неврологу, а не к хирургу. Однако не всегда применение АПМ

бывает успешным, а в ряде случаев выявляются жизнеугрожающие морфологические субстраты в головном мозге, которые служат показанием для хирургического лечения. В таких случаях эпилептологу приходится принимать решение о направлении в специализированный центр, в котором проводится прехирургическая диагностика с целью определения возможности выполнения хирургического пособия по поводу эпилепсии для тех пациентов, которые не являются кандидатами на хирургическое вмешательство, отказываются от операции на головном мозге, кому операция на головном мозге может не дать положительных результатов, показаны другие методы лечения (кетогенная диета, неинвазивная стимуляция блуждающего нерва и др.). Результаты прехирургической диагностики помогают выработать рациональную тактику лечения и для данной категории пациентов.

Протоколы предоперационного обследования индивидуальны в каждой стране. В реальной клинической практике алгоритм обследования определяется имеющимся в медицинском учреждении оборудованием и квалификацией специалистов. Для стратификации пациентов с ФРЭ с целью оценки показаний к оперативному вмешательству и прогнозирования избавления от приступов может применяться специальная эпилептическая хирургическая градационная шкала (Epilepsy Surgery Grading Scale, ESGS) [31]. ESGS представляет собой трехуровневую эмпирически полученную математическую шкалу с пятью категориями: магнитно-резонансная томография (МРТ), ЭЭГ, конкордантность между МРТ и ЭЭГ, семиология и коэффициент интеллекта.

Прехирургическая диагностика проводится мультидисциплинарной бригадой, состоящей из неврологов, нейрохирургов, нейрофизиологов, нейрорадиологов, психиатров, психологов и других необходимых специалистов. По завершении диагностики пациенту и его семье предоставляется информация о преимуществах и недостатках различных методов лечения, а также возможных рисках при проведении операции или отказе от нее.

Основные этапы прехирургической диагностики включают:

- определение, являются ли наблюдаемые у пациента приступы эпилептическими;
- локализацию эпилептогенной зоны с использованием мультимодального подхода, установление анатомо-электро-клинической корреляции;

- определение пространственного взаимоотношения между эпилептогенной зоной и функционально значимыми зонами коры головного мозга;
- планирование оперативного вмешательства с целью полного удаления предполагаемой эпилептогенной зоны без ущерба для функционально значимой коры.

Диагностический поиск направлен на определение локализации и размера эпилептогенного очага в головном мозге больных с ФРЭ, который включает несколько функциональных зон: эпилептогенный субстрат, зону раздражения, зону начала приступа, симптоматогенную зону, эпилептогенную зону, зону функционального дефицита.

Эпилептогенный (органический) субстрат – структурно измененная область мозга, определяющаяся при нейровизуализации и предположительно вызывающая эпилепсию. Полное иссечение структурного поражения обычно обеспечивает хороший послеоперационный результат, но не гарантирует успеха. Иногда морфологическое поражение не связано с эпилепсией. Таким образом, важно подтвердить эпилептогенность поражения с помощью ЭЭГ. Кроме того, могут наблюдаться микроскопические морфологические изменения, занимающие большую кортикальную область, что выявляется существующими методами нейровизуализации. Возможно сочетание нескольких типов структурных повреждений, например, опухоли и СГ. Эпилептогенный субстрат также может содержать анатомически нормальную, но функционально измененную ткань, которая должна быть удалена во время операции.

Зона раздражения (ирритативная зона) – область коры, в которой регистрируется эпилептиформная активность в межприступном периоде. Интериктальные спайки, хотя и тесно связаны с той областью мозга, которая вызывает судороги, часто появляются за пределами области, которая должна быть удалена. Расположение и протяженность ирритативной зоны зависят от используемого метода (инвазивная или неинвазивная ЭЭГ), стадии ежемесячного гормонального цикла у женщин, других факторов, определяющих функциональную активность нейронов.

Зона начала приступа (иктальная зона) – область коры, согласно ЭЭГ-исследованию инициирующая приступ. Она составляет часть эпилептогенной зоны. Зона начала приступа дает приблизительное представление об области мозга, вовлеченной в генерацию приступов. Резекция только этой зоны не может привести к устранению приступов, хотя ка-

жется логичным, что удаление кортикальной ткани, в которой начинаются судороги, устранил их. Очертание зоны иктального начала зависит от используемого метода (инвазивная или неинвазивная ЭЭГ). Резекция зоны начала приступа, установленной на основании ЭЭГ, без обращения к лежащему в основе гистопатологическому субстрату может позволить новой кортикальной области стать зоной начала приступа.

Симптоматогенная зона – область коры, продуцирующая начальные клинические симптомы эпилептического приступа. Учитывая, что появление клинических симптомов чаще обусловлено широким распространением патологической активности, симптоматогенная зона имеет ограниченную значимость для топической диагностики.

Эпилептогенная зона – область коры, в которой зарождается иктальная активность. Это тот первичный регион, из которого эпилептический приступ берет начало, полностью или частично. Без эпилептогенной зоны невозможна генерация эпилептического приступа. Это область, резекция которой необходима и достаточна для избавления от приступов. Для определения эпилептогенной зоны используются различные методы, и ни один предоперационный тест не дает окончательной информации, исходя из которой может быть проведена операция. Определить реальные границы эпилептогенной зоны можно только условно. Обычно объединяются данные нескольких тестов, чтобы сформировать гипотезу относительно вероятного местоположения и протяженности эпилептогенной зоны. Чем больше степень совпадения между различными тестами, тем выше вероятность точного определения эпилептогенной зоны и достижения хорошего послеоперационного результата.

Зона функционального дефицита – область коры, функциональные изменения в которой устанавливаются при использовании методов функциональной нейровизуализации, нейропсихологического тестирования, неврологического осмотра и других тестов. Данные изменения обуславливают возникновение неврологических и нейропсихологических нарушений. Объем зоны функционального дефицита во многом зависит от используемых тестов. Важным является определение вероятности повреждения функционально значимых зон во время операции. Это области коры, ответственные за определенные сенсорные, моторные или когнитивные функции. Например, прецентральная извилина отвечает за моторные функции, и при ее разрушении формируется контралатеральный гемипарез.

Перед врачом и пациентом стоит проблема выбора адекватного набора методов исследования, так как все они имеют свои преимущества и недостатки. Ситуация аналогична поиску раковых клеток в биоптате. Если клетки найдены – диагноз установлен, если не найдены, это еще не значит, что заболевание отсутствует. Опухоль может быть расположена в нескольких миллиметрах от места взятия биоптата.

Неинвазивные нейрофизиологические методы диагностики

Рутинная электроэнцефалография

ЭЭГ-исследования различаются по месту проведения (стационарно или амбулаторно), методике (с видеозаписью или без нее), продолжительности процедуры (кратковременно или длительно), времени суток проведения (днем, ночью, круглосуточно), наличию или отсутствию провокации приступов.

К основным преимуществам рутинной ЭЭГ можно отнести малую продолжительность, относительно невысокую цену, доступность во многих лечебных учреждениях, большее количество подготовленных специалистов. Имеются стандартные рекомендации по проведению данного исследования [17]. Недостатком является малая информативность [21]. Согласно М. Brodie и S. Schachter, информативность рутинной ЭЭГ у взрослых не превышает 50% [28]. По всей видимости, это связано со случайным характером обнаружения эпилептиформной активности при кратковременной записи ЭЭГ в условиях бодрствования пациента.

ЭЭГ с депривацией сна имеет те же преимущества, что и рутинная ЭЭГ, информативна у пациентов с ювенильными формами генетических генерализованных эпилепсий, однако она доставляет пациентам существенный дискомфорт, может провоцировать припадок и недостаточно информативна при большинстве других эпилептических синдромов. Аргументы необходимости проведения исследования ЭЭГ после депривации сна у пациентов с фокальной эпилепсией неизвестной этиологии и структурной фокальной эпилепсией следующие: генетическая генерализованная эпилепсия может мимикрировать под фокальную эпилепсию, что, в свою очередь, может привести к неправильному диагнозу; это более простое и дешевое исследование по сравнению с ночным ЭЭГ-видеомониторингом и амбулаторным ЭЭГ-мониторингом; возможность спровоцировать эпилептиформную активность у пациентов с фокальной эпилепсией [8].

Ночной электроэнцефалографический видеомониторинг

Всем пациентам с ФРЭ показано проведение ночного ЭЭГ-видеомониторинга, который более информативен, чем рутинная ЭЭГ. ЭЭГ-видеомониторинг безопасен и позволяет получить важную клиническую информацию более чем у 80% пациентов [45]. Данный метод дает возможность установить взаимосвязь между клиническими признаками и электроэнцефалографическими данными. Большая продолжительность непрерывной записи позволяет распознать специфические нарушения, которые не проявлялись в процессе менее продолжительной процедуры. В этом случае имеется большая вероятность выявления разрядов эпилептиформной активности. Во время сна эпилептиформная активность выявляется чаще, чем при бодрствовании, так как во сне угасает десинхронизирующее влияние коры головного мозга. С помощью ночного ЭЭГ-видеомониторинга можно выявлять очень редкие феномены, например, появление вторичных фокальных черт в структуре генерализованного эпилептического приступа. При этом клинически происходит как бы наложение фокального приступа на кинематическую матрицу генерализованного клонико(миоклонико)-тонико-клонического приступа. Для обсуждения дефиниций данного явления был предложен термин «феномен вторичной фокализации» (А.А. Холин и соавт., 2010) – клинко-электроэнцефалографический феномен, возникающий при идиопатических генерализованных формах эпилепсии и заключающийся в появлении вторичных фокальных черт (клинических и электроэнцефалографических) в структуре генерализованного эпилептического приступа. Данное явление по сути противоположно феномену вторичной билатеральной синхронизации на ЭЭГ при фокальных формах эпилепсии и демонстрирует обратный процесс: первично-генерализованная активность приобретает фокальные черты. Механизм феномена вторичной фокализации точно не известен и требует продолжения фундаментальных исследований в этой области. Вероятно, в его генезе играет роль различие в распространении и персистировании иктальной активности в разных гемисферах и корковых регионах за счет индивидуальных особенностей нейрональных сетей, микрорезидуального органического фона, возможного присутствия микродискинезий, особенностей проводящих систем, кровоснабжения и биохимических нейрональных процессов в различных гемисферах у каждого конкретного пациента в процессе развития генерализованного приступа [23].

Сопоставляя эпилептиформную активность на ЭЭГ с зафиксированными на видео движениями пациента, врач может отличить эпилептические приступы от неэпилептических, выявить двигательные и иные артефакты. ЭЭГ-видеомониторинг позволяет дифференцировать парасомнии и эпилептические приступы [9]. К недостаткам данного метода следует отнести длительность обследования (10 часов и более), высокую цену, недоступность во многих лечебных учреждениях, малое количество подготовленных специалистов.

В исследованиях М. Hupalo и соавт. (2017) у пациентов с ФРЭ с помощью ЭЭГ-видеомониторинга в 69% случаев была локализована эпилептогенная зона [46]. Согласно данным Y. Sun и соавт. (2018), ЭЭГ-биомаркером фармакорезистентной генетической генерализованной эпилепсии служат множественные генерализованные ритмические спайки продолжительностью менее 1 секунды во время сна [70].

ЭЭГ-видеомониторинг в комплексе с программным анализом ЭЭГ позволяет неинвазивно локализовать эпилептогенную область у пациентов с медиальной височной эпилепсией даже в тех случаях, когда структурно-визуализационные исследования показывают отсутствие или двусторонность аномалий. Использование данного метода позволяет внести коррективы в диагностику и лечение пациентов с ФРЭ.

Преимущества и недостатки суточного ЭЭГ-мониторинга. Суточный мониторинг ЭЭГ (холтеровское ЭЭГ-мониторирование) продолжительностью от 18 часов и более позволяет провести исследование в процессе повседневной жизнедеятельности пациента, учитывая воздействие естественных раздражителей. Суточный мониторинг ЭЭГ в домашних условиях может дополняться использованием видеозаписывающей аппаратуры. Однако приступы не всегда удается заснять, так как они могут быть краткими и/или без явных моторных проявлений.

Несмотря на то что длительный амбулаторный ЭЭГ-мониторинг дешевле ЭЭГ-видеомониторинга, он не позволяет соотнести данные ЭЭГ с двигательной активностью пациента. Кроме того, при его проведении часто возникают артефакты.

При ЭЭГ-видеополисомнографии параллельно регистрируется ЭЭГ, электромиография, электрокардиография, экскурсия грудной клетки, брюшной стенки, поток воздуха через нос и рот, пульсоксиметрия с одновременным ведением видеозаписи. Все это позволяет осуществить полноценный мониторинг за состоянием пациента. К недостаткам данного метода следует отнести высокую цену, недоступность во многих

лечебных учреждениях, малое количество подготовленных специалистов.

В некоторых случаях для постановки правильного диагноза недостаточно проведения многочисленных и продолжительных записей ЭЭГ, необходимо отслеживать катамнез [11].

Магнитоэнцефалография

При магнитоэнцефалографии (МЭГ) (англ. magnetoencephalography, MEG) измеряются и визуализируются магнитные поля, возникающие вследствие электрической активности мозга. В последние десятилетия целью обширных исследований была визуализация источника сигналов при проведении ЭЭГ и МЭГ, используемая для картирования функциональных областей коры головного мозга.

В западной литературе методы визуализации электрического и магнитного источника сигналов именуется как electric source imaging (ESI) и magnetic source imaging (MSI). Локализация происходит как при интериктальной (англ. interictal epileptiform discharges – II-ESI, II-MSI), так и иктальной (ictal activity – IC-ESI, IC-MSI) активности. Эти методы имеют высокую чувствительность (до 90%), но относительно низкую специфичность (до 54%). Следовательно, ESI и MSI должны быть включены в мультимодальную предоперационную оценку, но не в рутинное обследование [68].

Чувствительность МЭГ значительно выше при локализации зоны спайкинга в латеральных височных и экстратемпоральных кортикальных областях по сравнению с медиальными височными структурами. МЭГ играет важную роль в предоперационной оценке пациентов с МРТ-негативными фармакорезистентными инсулярными эпилепсиями и рецидивирующими приступами после неудачных операций, а также при установке инвазивных электродов. Кроме того, послеоперационные результаты лучше, если в резекцию включен источник разрядов, локализованный с помощью МЭГ в кортикальной области.

Результаты исследований E.L. Juárez-Martinez и соавт. (2018) показывают, что локализация эпилептогенных очагов, выявленных с помощью неинвазивной МЭГ, соответствует полученной при помощи инвазивной стереоэлектронцефалографии [49].

Диагностическая транскраниальная магнитная стимуляция

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) (англ. transcranial magnetic stimulation, TMS) – неинвазивный метод стимуляции мозга,

который за последние годы значительно расширился от простого метода стимуляции моторной коры до бесценного инструмента с многочисленными исследовательскими, диагностическими и терапевтическими методиками. ТМС обеспечивает неинвазивную оценку возбуждающих и тормозных функций коры головного мозга.

При ТМС короткими магнитными импульсами неинвазивно стимулируется кора головного мозга. ТМС моторной зоны коры головного мозга вызывает сокращение соответствующих периферических мышц согласно их топографическому представительству в коре. Моторные вызванные потенциалы (англ. motor evoked potentials, MEPs) регистрируются методом электромиографии. В отличие от транскраниальной электрической стимуляции, при ТМС возбуждение центральных моторных проводящих путей осуществляется не прямым способом, а путем активации интернейронов с последующей синаптической передачей возбуждения на пирамидные нейроны. При нарушениях работы синапсов происходит снижение амплитуды и удлинение латентности моторных вызванных потенциалов.

ТМС затылочной коры могут вызывать зрительные фосфены или скотомы. Она модулирует эпилептиформные разряды у пациентов с эпилепсией и может провоцировать эпилептические приступы.

ТМС можно использовать в качестве прогностического биомаркера для фармакологических или хирургических вмешательств, а также метода неинвазивной локализации эпилептогенной зоны.

Можно применять ТМС в режиме реального времени совместно с ЭЭГ для изучения динамического состояния нейронных сетей. ТМС в сочетании с ЭЭГ выявляет скрытые состояния повышенной возбудимости в головном мозге человека. Кроме того, ТМС модулирует эпилептиформные разряды у пациентов с эпилепсией. При диагностическом обследовании с помощью ТМС в определенной зоне создается кортикальная активация, вплоть до провокации эпилептического приступа, регистрируемая ЭЭГ.

Согласно данным А. Valentin и соавт. (2008), имеются два типа ТМС-ЭЭГ-реакций: ранние и поздние. Ранние реакции наблюдались у пациентов и здоровых субъектов при стимуляции в различных местах, они считались нормальными реакциями на ТМС. Поздние реакции ТМС-ЭЭГ отмечались у 11 из 15 пациентов с эпилепсией, в то время как у здоровых людей их не было [71].

Нейропсихологическая оценка

Нейропсихологическая оценка дает информацию о высших корковых функциях, эмоционально-волевой сфере и личностных особенностях пациента. В предоперационном периоде основное внимание уделяется топической диагностике зоны поражения мозга, после операции – динамике изменения высших психических функций и эффективности проводимой терапии. Нейропсихологическая диагностика позволяет определять структуру и локализацию нарушений высших психических функций.

Нейропсихологическое тестирование у детей с эпилепсией требует специальных знаний, так как стандартные правила, касающиеся локализации функций мозга у взрослых, в данном случае неприменимы. При болезни, начавшейся в раннем детстве, корковые функции могут реорганизовываться или развиваться атипичным образом. Клиническая картина приступа не всегда позволяет судить о локализации эпилептогенного очага. Вследствие незрелости детского мозга и разнообразия типов приступов очаговая симптоматика может маскироваться. Материалы электрофизиологических и нейровизуализационных обследований, при которых не выявляются очаговые поражения головного мозга, можно дополнять данными нейропсихологического обследования.

Психиатрическая оценка

У большинства пациентов с ФРЭ выявляются те или иные психические симптомы. В исследовании J. Victoroff (1994) было обнаружено, что 70%, или 42 из 60 кандидатов на хирургическое лечение эпилепсии имеют один или несколько основных психиатрических диагнозов [72].

Задачей психиатрической оценки является идентификация тех пациентов, у которых хирургическое вмешательство купирует судороги, не приводя к психиатрической инвалидизации. Для решения этой задачи необходимо регулярно проводить раннее распознавание и оценку психических расстройств. Психиатрическое обследование необходимо для снижения вероятности возникновения осложнений в ходе проведения диагностических и лечебных мероприятий, связанных с оперативным пособием. Неблагоприятные психиатрические исходы в основном индуцируются у пациентов с преморбидными психическими нарушениями. Ранее психические расстройства считались противопоказанием для проведения оперативного пособия при эпилепсии. В настоящее время

четко установленные психиатрические противопоказания к плановой хирургии эпилепсии немногочисленны. Одно из таких противопоказаний – наличие тяжелого психического заболевания, рефрактерного к психофармакологическому лечению, которое исключает удовлетворительное участие пациента в предоперационных и послеоперационных исследованиях. Кроме того, противопоказанием может быть значительная опасность активной суицидальности или агрессивности, которые не могут быть устранены в непсихиатрическом отделении. Предоперационная депрессия не служит причиной для отказа от хирургического лечения. Злоупотребление психоактивными веществами является относительным противопоказанием к хирургическому лечению эпилепсии.

Юридической проблемой следует признать невозможность пациента с глубокой психиатрической патологией дать информированное согласие на проведение операции. Основной переменной, связанной с долгосрочным неблагоприятным психиатрическим исходом и в частности с психозом, служат продолжающиеся послеоперационные приступы.

В настоящее время считается, что проведение операций у детей, больных эпилепсией, может способствовать снижению вероятности будущих поведенческих и психиатрических проблем.

Инвазивные нейрофизиологические методы диагностики

Интракраниальная электроэнцефалография

Интракраниальная, или инвазивная электроэнцефалография (иЭЭГ, англ. intracranial electroencephalography, invasive electroencephalography, iEEG) – способ записи биоэлектрических потенциалов мозга, требующий предварительного хирургического вмешательства и внутричерепного размещения электродов. Электроды могут размещаться супракортикально (эпидурально или субдурально), интракортикально, субкортикально.

Интракраниальная электроэнцефалография необходима в тех случаях, когда эпилептогенная зона локализована вблизи тех областей коры, удаление которых приведет к потере возможности сенсорной обработки информации, нарушениям речи или параличу, при противоречивости результатов предоперационных обследований между собой и по отношению к клинической семиологии приступов, в отсутствие связи между видимым поражением на МРТ и результатами ЭЭГ, в МРТ-отрицательных случаях.

Перед операцией проводится оценка наличия биомаркеров, отражающих восприимчивость эпилептической сети индивидуума к нейростимуляции.

По способу проведения иЭЭГ подразделяют на электрокортикографию и стереотаксическую ЭЭГ, по времени выполнения записи – на интра- и экстраоперационную.

В настоящее время используются три вида электродов:

- эпидуральные и субдуральные;
- интрацеребральные (глубинные);
- электроды овального отверстия.

При электрокортикографии осуществляется запись с поверхности головного мозга. Используются эпидуральные и субдуральные электроды (сетки или полоски), размещенные на поверхности полушария. Данные электроды имеют множество токосъемных контактов, что позволяет одновременно зарегистрировать импульсы, исходящие от нескольких точек коры головного мозга.

При стереотаксической ЭЭГ осуществляется запись с глубоких корковых и подкорковых структур. Используются мультиконтактные, цилиндрические жесткие и гибкие глубинные электроды, содержащие 6–10 токосъемных поверхностей.

Для регистрации активности медиальных височных структур используются гибкие мультиконтактные электроды овального отверстия. Электрод устанавливают в обводной цистерне при помощи иглы, введенной в овальное отверстие. Преимуществом данного метода служит меньшая инвазивность, так как не требуется пенетрация костей черепа. Несмотря на то что электроды овального отверстия не располагаются так близко к гиппокампу, как интрацеребральные, не имеют большей записывающей поверхности, как сетки или полоски, они обладают большей чувствительностью при медиальных височных ЭЭГ-разрядах, чем скальповые электроды. Электроды овального отверстия можно использовать в комбинации с сетками и полосками.

Цель субдуральной сетчатой электрокортикографии с глубинными электродами или без них заключается в максимально возможном выявлении зоны возникновения спонтанных приступов и определении функционально значимых областей коры, цель стереоэлектроэнцефалографии, применяемой для исследования более глубоких корковых структур (глубины корковых борозд, миндалин, гиппокампа) – в определении эпилептогенной зоны, сконфигурированной в виде сети.

Электроды овального отверстия используются при битемпоральной эпилепсии.

Интраоперационная интракраниальная ЭЭГ проводится в целях мониторинга эпилептической активности мозга и контроля полной резекции патологического очага, а также в целях функционального картирования коры головного мозга (параллельно с прямой электростимуляцией) для предупреждения интраоперационного повреждения функционально важных зон коры.

Резекция эпилептогенного структурного очага под контролем электрокортикографии повышает вероятность благоприятных исходов операций по шкале Энгеля. Так, существенная и достоверная разница в результатах эпилептической хирургии, выполняемой с электрокортикографией и без нее при фокальных формах эпилепсии, обусловленных опухолями супратенториальной локализации у детей и подростков, была продемонстрирована в исследовании В.С. Халилова и соавт. (2013) [22].

Экстраоперационная интракраниальная ЭЭГ, осуществляемая в течение нескольких часов или суток, проводится при предоперационной подготовке для определения степени поражения и локализации эпилептогенного очага, после хирургического лечения для определения наличия или отсутствия эпилептиформной активности.

Внутричерепные электроды следует использовать только после того, как неинвазивное тестирование «сузило» эпилептогенную зону до ограниченного участка мозга, который может быть безопасно и адекватно обследован инвазивной техникой. Результаты неинвазивной оценки служат ключом к успешному использованию инвазивных методик.

Внутричерепные электроды преодолевают ограничения чувствительности экстракраниальных электродов, поскольку они находятся ближе к эпилептогенному очагу и свободны от демпфирующего эффекта черепа и скальпа. За повышенную чувствительность приходится платить ограниченным числом точек измерения. Использование большого количества электродов влечет за собой повышенный риск осложнений. Риск от установки инвазивных электродов не оправдан, когда МРТ и экстракраниальная ЭЭГ обнаруживают конкордантные признаки эпилептогенной зоны в безопасной резектабельной области. Нейровизуализация в настоящее время настолько развита, что большинство пациентов не нуждаются в инвазивных исследованиях ЭЭГ.

Решение о проведении операции основывается на результатах ик-тальной ЭЭГ. Резективная операция рекомендуется при достоверной локализации эпилептогенной зоны. При недостоверной локализации или наличии мультифокальных приступов резективная операция скорее всего не будет эффективной.

Внутрикаротидный амобарбиталовый тест
(тест Вады)

Тест Вады используется для выявления латерализации участков головного мозга, ответственных за речь и память. Назван в честь канадского невролога J.A. Wada, предложившего его в 1949 г. [75].

Первоначально цель теста состояла в прерывании судорожной активности пораженного полушария, а также его защите от воздействия электроконвульсивного лечения. Методически ценным в данном тесте является наличие концепции избирательного ингибирования части мозга для определения его функций. Данный метод используется при прехирургической диагностике пациентов с ФРЭ.

При проведении теста Вады пациент находится в бодрствующем состоянии. Во внутреннюю сонную артерию больного вводится амобарбитал натрия. Полушарие на стороне введения препарата переходит в состояние функционального угнетения. В это время проводится нейропсихологическое тестирование другого полушария. Однако особенности кровоснабжения мозга не позволяют полностью исключить угнетения амобарбиталом «интактного» полушария, что влияет на результаты исследования.

Предлагаемые в качестве альтернативы амобарбиталу препараты (метогекситал, пентобарбитал, этomidат, пропофол) также имеют недостатки. Метогекситал, пентобарбитал, пропофол требуют повторной инъекции из-за их короткого действия. При введении метогекситаля имеется повышенный риск судорог. Пропофол может вызывать повышенный тонус при подергиваниях и ритмичных движениях, что мешает проведению тестирования.

В настоящее время в связи с применением неинвазивных методов диагностики (магнитоэнцефалография, функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ)) в большинстве эпилептологических центров тест Вады не проводится. Тем не менее он оправдан в тех случаях, когда фМРТ не показывает левосторонней латерализации участков мозга, ответственных за речь.

Различия между данными методами заключаются в том, что тест Вады определяет способность одного полушария обеспечивать функционирование памяти и языковых функций при одновременной инактивации другого полушария, в то время как фМРТ идентифицирует области, активируемые лингвистическими или мнемоническими задачами. Однако некоторые из этих активированных областей могут не иметь существенного значения для задач активации (памяти, мышления). Прежде чем фМРТ сможет полностью заменить тест Вады, необходимо определить те активированные области, которые необходимы для памяти или языковой функции, а также измерить резервы памяти противоположного полушария перед операцией.

Методы нейровизуализации

Методы нейровизуализации можно разделить на структурные и функциональные, инвазивные и неинвазивные. Структурные методы позволяют определить расположение, размеры, морфологические характеристики очага поражения. При функциональной нейровизуализации оценивается интенсивность мозгового кровотока и характер метаболических изменений в коре головного мозга. Однако это деление весьма условно. При осуществлении функциональных исследований определяются одновременно локализация патологического очага и происходящие в нем процессы. При введении контрастного вещества рутинная рентгеновская компьютерная томография (РКТ) или МРТ из неинвазивной становится инвазивной.

Рутинная магнитно-резонансная томография

Рутинная МРТ позволяет в значительном числе случаев выявить структурный дефект, лежащий в основе ФРЭ [19]. Чувствительность МРТ прежде всего зависит от морфологического субстрата эпилептогенного очага, технических характеристик аппаратуры. К преимуществам МРТ относятся высокая дифференциация тканей головного мозга, проведение исследования в различных плоскостях, отсутствие рентгеновского облучения, возможность проведения функциональных магнитно-резонансных (МР)-исследований (МР-спектроскопии), бесконтрастной 3D-ангиографии. Визуализация очага эпилепсии в головном мозге особенно важна для пациентов с ФРЭ, поскольку она дает клинически полезную информацию для планирования операции. С ее помощью можно определить медиальный височный склероз, сосуди-

стые аномалии, низкодифференцированные глиальные новообразования и пороки развития коры головного мозга. Помимо локализации эпилептогенного очага, подлежащего резекции, она позволяет установить участок коры головного мозга, не подлежащий удалению. У пациентов с ФРЭ определение с помощью МРТ границ повреждения позволяет добиться благоприятного послеоперационного исхода, выражающегося в купировании приступов.

Однако в ряде случаев эпилептогенные очаги могут быть МР-негативными вследствие как технических ограничений метода, так и неправильной трактовки обнаруженных изменений. Кроме того, обнаруженный структурный дефект, даже относящийся к эпилептогенным, не всегда служит причиной эпилепсии.

Как правило, пациенты с ФРЭ перед началом прехирургической диагностики имеют результаты проведения рутинной МРТ и нуждаются в проведении дополнительных высокотехнологических исследований в специализированном учреждении.

Магнитно-резонансная томография по программе эпилептологического сканирования

В 2019 г. Российской противоэпилептической лигой были предложены рекомендации по использованию МРТ в диагностике эпилепсии [1]. Согласно данным рекомендациям, у пациентов с эпилепсией следует использовать унифицированный МРТ-протокол нейровизуализации эпилепсии с применением структурных импульсных последовательностей (англ. Harmonized Neuroimaging of Epilepsy Structural Sequences, HARNESS-MRI) – с трехмерными импульсными последовательностями T1- и T2-FLAIR с изотропным вокселем $1 \times 1 \times 1 \text{ мм}^3$ и двухмерными импульсными последовательностями, взвешенными по T2, с величиной пиксела $1 \times 1 \text{ мм}^2$ и менее.

Протокол можно применять для обследования детей и взрослых. Каждая последовательность длится 7–10 минут, общее время исследования – не более 30 минут при использовании многоканальных катушек (8, 12 или 32 канала) с ускоренной параллельной визуализацией.

К основным преимуществам данного протокола относятся:

- высококонтрастная 3D-последовательность с изотропными вокселями (то есть одинаковых размеров по всем плоскостям);
- возможность применения для обследования детей и взрослых;
- возможность выполнения на сканерах 1,5 и 3 Тл;

- обеспечение полного охвата головного мозга;
- отсутствие необходимости в наклонах среза, выполняемых оператором;
- возможность реконструкции изображений в любой плоскости без потери разрешения;
- значительное снижение эффекта частичного объема (включение нескольких типов тканей в один воксель);
- обеспечение улучшенного соотношения «сигнал – шум» и контрастности тканей;
- возможность ускорить получение изображения при использовании многоканальной катушки.

Исследование по данному протоколу должно быть выполнено всем пациентам вскоре после первого эпилептического приступа.

Функциональная магнитно-резонансная томография

При фМРТ определяются изменения в токе крови в головном мозге, вызванные нейронной активностью. Увеличение нейронной активности вызывает усиление притока крови. Сигнал МРТ усилен в более насыщенных кислородом областях мозга.

фМРТ предоставляет новую информацию о расположении эпилептогенной зоны, увеличивает долю пациентов, считающихся пригодными для хирургического вмешательства, исключает необходимость проведения дополнительных диагностических исследований. С помощью фМРТ определяется локализация тех областей коры, удаление которых приведет к потере сенсорной обработки информации, лингвистических функций или параличу.

Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография

Диффузионно-тензорная МРТ, она же диффузионная спектральная томография, позволяет количественно измерять диффузии молекул воды в головном мозге и на основании этого строить его трехмерную модель с указанием крупных пучков нервных волокон. Контраст изображения достигается за счет градиента магнитного поля, следовательно, нет необходимости использовать контрастное вещество или ионизирующее излучение.

В работе Р. Heiniger и соавт. (2002) показано, что в эпилептогенных очагах у пациентов с ФРЭ имеются повышенные коэффициенты диффузии [42]. Согласно данным Y. Jiang и соавт. (2017), данная методика

позволяет выявлять у пациентов с ФРЭ дисфункции таламо-кортикального пути, способствующие нарушению речевых и двигательных функций [47]. К.Р. Луга и соавт. (2017) отмечали, что у пациентов, имевших в анамнезе вначале фебрильные приступы, наблюдались более интенсивные диффузионные изменения. Возраст начала эпилепсии, длительность заболевания и частота приступов не коррелируют с результатами диффузионной спектральной томографии [58].

С помощью диффузионной спектральной томографии можно использовать для отслеживания петли Мейера (англ. Meyer's loop) для предотвращения послеоперационного дефицита поля зрения после передней височной лобэктомии при фармакорезистентной височной эпилепсии, а также оценивать результаты хирургического лечения пациентов с ФРЭ.

Рентгеновская компьютерная томография

РКТ имеет ограниченное применение при обследовании пациентов с эпилепсией. В первую очередь это связано с негативным воздействием ионизирующего излучения на пациентов и медработников, а также наличием противопоказаний к использованию контрастирующего вещества у некоторых больных. Преимуществами РКТ по сравнению с МРТ – меньшая продолжительность исследования, лучшее выявление кровоизлияний в полости черепа, патологии костной ткани, кальцинатов (при токсоплазмозе, туберозном склерозе, синдроме Штурге – Вебера, болезни Фара).

РКТ широко применяется у детей до 3-летнего возраста, так как у них еще не завершился процесс нейрональной организации и миелинизации проводников, что проявляется отсутствием четкой демаркации между серым и белым веществом головного мозга, которую выявляет МРТ. У детей старшего возраста и взрослых РКТ можно использовать в периоперационном периоде для выявления острой окклюзионной гидроцефалии, кровоизлияний, объемных процессов в головном мозге.

Бесконтрастная РКТ позволяет обнаружить некоторые опухоли, большие артериовенозные мальформации, инсульты и участки кальцификации. РКТ с контрастом показана при подозрении на инфекционный процесс, небольшие новообразования при невозможности выполнения МРТ. При обследовании пациентов с эпилепсией РКТ может применяться в случае необходимости проведения экстренного медицинского вмешательства (травмы, острые внутричерепные кровоизлия-

ния) или невозможности выполнения МРТ (повышенная двигательная активность пациента, наличие в его теле металлических предметов).

РКТ малоинформативна при исследовании средней и задней черепной ямок, при подозрении на наличие медиального темпорального склероза, небольших опухолей, сосудистых аномалий.

Согласно рекомендациям ILAE, РКТ следует проводить пациентам с эпилепсией при невозможности проведения МРТ. В соответствии с рекомендациями Американской академии неврологии (American Academy of Neurology, AAN), безотлагательное выполнение бесконтрастной РКТ показано при возникновении первого судорожного приступа с целью определения тактики неотложной помощи (при кровоизлиянии или объемном образовании), особенно пациентам с отклонениями в неврологическом статусе, отягощенным анамнезом или фокальным дебютом судорожного приступа [41].

Позитронно-эмиссионная томография

Метод позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) (англ. positron emission tomography, PET), она же двухфотонная эмиссионная компьютерная томография, основан на регистрации пары гамма-квантов, возникающих при аннигиляции позитронов с электронами. В основе этого метода лежит возможность при помощи специального детектирующего оборудования (ПЭТ-сканера) отслеживать распределение в организме биологически активных соединений, меченных позитрон-излучающими радиоизотопами. В качестве изотопа при ФРЭ используется биологический аналог глюкозы – фтордезоксиглюкоза (2-фтор-2-дезоксид-Д-глюкоза), в который внедрен радиоактивный изотоп фтор-18 (^{18}F -фтордезоксиглюкоза). Данный изотоп метаболизируется головным мозгом как глюкоза.

Участки гипометаболизма в коре головного мозга, выявленные в межприступном периоде с помощью ПЭТ, соответствуют эпилептогенным зонам. ПЭТ – наиболее часто выполняемый метод интериктальной функциональной нейровизуализации, с помощью которого можно выявить фокальную гипометаболическую область.

При проведении ПЭТ в межприступном периоде для регистрации случайных приступов необходимо параллельно осуществлять ЭЭГ-видеомониторинг, так как участки с гипометаболизмом в период приступа могут также иметь гиперметаболизм. Данное явление может привести к неправильной интерпретации полученных результатов.

Согласно мнению R.N. Menon и соавт. (2015), ПЭТ служит вспомогательным инструментом при прехирургической диагностике пациентов с ФРЭ, и ее применение в качестве самостоятельного инструмента неперспективно [60].

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография

При однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) (англ. single-photon emission computed tomography, SPECT) применяются гамма-излучатели (^{99m}Tc -НМРАО или ^{99m}Tc -ECD), ядра которых при каждом акте радиоактивного распада испускают только один гамма-квант (фотон), в отличие от ПЭТ, при которой используются радиоизотопы, испускающие позитроны, которые, в свою очередь, при аннигиляции с электроном испускают два гамма-кванта, разлетающиеся в разные стороны вдоль одной прямой. Этим методом оценивается перфузия крови в ткани мозга. Радиоактивность изотопа измеряется и локализуется томографической гамма-камерой. На изображениях отражается динамика церебрального кровотока в пределах эпилептогенной зоны, меняющаяся в зависимости от уровня судорожной активности. Отмечаются интериктальная гипоперфузия, иктальная гиперперфузия, постиктальная гипоперфузия. В отличие от ПЭТ с помощью ОФЭКТ можно зарегистрировать состояние кровотока во время приступа, поскольку препарат вводится во время приступа, а изображения получают значительно позже, в отсутствие двигательной активности пациента. Для сравнения разницы в мозговом кровотоке трейсер вводится во время приступа и межприступные периоды.

Недостатками метода следует признать ограничение по продолжительности приступов (менее 10–15 секунд), невозможность постоянного длительного нахождения пациента и медперсонала с оборудованием в состоянии ожидания приступа. В настоящее время для улучшения анализа данных ОФЭКТ внедряется специальное программное обеспечение.

При проведении ОФЭКТ необходимо параллельно осуществлять ЭЭГ-видеомониторинг, что позволяет установить корреляцию между клиническими, ЭЭГ- и ОФЭКТ-проявлениями патологии. Оптимальным признается совместное использование ОФЭКТ и ПЭТ для регистрации областей, имеющих иктальную гиперперфузию, а также интериктальный гипометаболизм глюкозы.

Лечение фармакорезистентной эпилепсии

Хирургическое лечение

Целями хирургического лечения при ФРЭ служат избавление пациента от приступов, отмена лекарственной терапии или уменьшение дозы препаратов, снижение риска внезапной необъяснимой смерти при эпилепсии (англ. sudden unexplained death in epilepsy, SUDEP), которая связана с резким рефлекторным угнетением кардиореспираторной функции у больных с фармакорезистентными приступами.

Основная задача, стоящая перед хирургом, – полное удаление эпилептогенной коры головного мозга с максимальным сохранением функциональных участков мозга и минимизацией нейропсихологического дефицита.

Фармакорезистентность эпилепсий вынуждает в некоторых случаях прибегать к хирургическому лечению, которое возможно при соблюдении следующих условий:

- эпилепсия носит фокальный характер;
- достоверно определена область мозга, провоцирующая приступы;
- удаляемая часть не контролирует значимые функции (речь, движение и др.);
- удаление данной зоны не должно приводить к снижению качества жизни из-за неврологического или нейропсихологического дефицита.

Хирургическое лечение – один из важных способов лечения ФРЭ, порой последняя возможность после безуспешных попыток использования АПМ. В России хирургическое лечение при ФРЭ активно используется. Контроля над приступами удастся достичь примерно у 70% оперированных пациентов [14]. Операции можно проводить пациентам с МР-негативными фармакорезистентными формами эпилепсии.

Сегодня между началом приступов и хирургическим вмешательством проходит длительное время. Данная задержка у детей с ФРЭ может препятствовать их умственному и физическому развитию. Однако даже при запоздалом проведении операции существует вероятность благоприятного результата. Согласно мнению J.D. Lang и соавт. (2018), у пожилых пациентов хирургическое лечение эпилепсии имеет равные или даже более высокие показатели успеха по сравнению с более молодыми больными. При этом пациенты более старшего возраста могут подвергаться большему риску развития послеоперационной гигромы и дефицита памяти, особенно после резекций доминирующей височной доли [56].

Для активизации внедрения хирургических методов лечения ФРЭ помимо создания специализированных центров необходимо проведение разъяснительной работы среди населения. За последние несколько лет достигнуты значительные успехи в области малоинвазивных хирургических методов лечения ФРЭ. Данные процедуры имеют значительные преимущества перед открытой хирургией в том, что они вызывают меньший дискомфорт и инвалидизацию, позволяя при этом лучше сохранять функциональную ткань. Пример такой процедуры – МРТ-направленная стереотаксическая лазерная интерстициальная термотерапия. Методику можно применять при лечении ФРЭ, имеющей в качестве морфологической основы медиальный височный склероз, гипоталамические гамартомы, кавернозные гемангиомы, а также небольшие корковые дисплазии и пороки развития. В некоторых центрах она используется в качестве начальной терапии вместо передней височной лобэктомии. Для лечения ФРЭ также применяется стереотаксическая радиохирurgia (кибернож).

Выделяют две основные группы операций – резективные и функциональные.

Резективные операции

При данном виде операций осуществляется удаление эпилептогенной зоны. Как правило, она имеет выраженный морфологический субстрат (опухоль головного мозга, пороки развития коры головного мозга, сосудистые мальформации, медиальный височный склероз). Эпилептогенная зона зачастую простирается за границы этого субстрата, что требует ее определения функциональными методами диагностики. Резекция может быть рутинной, лазерной или радиочастотной (кибернож). К основным резективным операциям относятся лоботомия (лейкотомия), гемисферэктомия, лезионэктомия.

Лоботомия и лобэктомия. При лоботомии удаляется часть доли головного мозга, при лобэктомии – вся доля. Лобэктомия выполняется строго в пределах анатомических границ. В настоящее время наиболее распространены височная лоботомия и лобэктомия, которые могут быть эффективными при лечении фармакорезистентной височной эпилепсии. Данная операция может выполняться при лечении ранней детской фармакорезистентной фокальной эпилепсии, но необходимо длительное наблюдение, поскольку поздний рецидив приступов может наступить до 28 месяцев после операции.

Согласно данным X. Yang и соавт. (2020), не отмечено статистически значимой разницы в исходах приступов или частоте послеоперационных осложнений между передней височной лоботомией и лобэктомией у пациентов с фармакорезистентной височной эпилепсией [79].

Основные осложнения после височной лобэктомии – верхнеквадрантная гомонимная гемианопсия, нарушения памяти и внимания.

Гемисферэктомия показана пациентам с ФРЭ, вызванной диффузным поражением одного полушария головного мозга при сохранности другого. При анатомической гемисферэктомии полностью удаляется внешний слой одного полушария мозга, а при функциональной проводится частичное удаление с резекцией мозолистого тела для предотвращения распространения эпилептических импульсов в другое полушарие.

Гемисферэктомия доказала свою эффективность у педиатрических пациентов с односторонними поражениями полушарий, но недостаточно используется у взрослых. Тем не менее применение гемисферэктомии оправдано у взрослых пациентов с гемипарезом и ФРЭ.

Согласно работе В. Schmeiser и соавт. (2017), благоприятный контроль приступов и приемлемый функциональный результат могут быть достигнуты с помощью гемисферэктомии у взрослых с ФРЭ. Риск послеоперационного дефицита в данном случае умеренный, и даже пожилые пациенты способны справиться с послеоперационными двигательными нарушениями [66].

По данным W.H. Hu и соавт. (2016), у 73% пациентов, перенесших гемисферэктомию, наблюдалось прекращение приступов. Негативный прогноз результата данной операции имеется у больных с эпилептической этиологией нарушений развития, бифокальными приступами, отсутствием латерализации на ЭЭГ и контралатеральными аномалиями на МРТ [44].

У некоторых пациентов после гемисферэктомии развиваются рецидивирующие судороги, что требует повторного оперативного вмешательства.

Лезионэктомия. При лезионэктомии удаляется поврежденная или патологически функционирующая область головного мозга. При данном виде операций, в отличие от гемисферэктомии и мультилобарной резекции, осуществляется ограниченная резекция. Порой нет необходимости проводить массивную резекцию, например, удаление очага поражения и окружающего его гемосидерина достаточно для пациен-

тов с кавернозными мальформациями, проявляющимися эпилепсией. Индивидуально подобранная лезионэктомия инсुлярных поражений приемлемо безопасна и обеспечивает удовлетворительное купирование приступов. Тем не менее при резекции опухолей необходимо изначальное полное удаление очага поражения.

Функциональные операции

При функциональных операциях осуществляется рассечение анатомических и функциональных связей между отделами головного мозга. К основным операциям относятся лейкотомия, каллозотомия и осуществление субпиальных насечек.

Лейкотомия. При лейкотомии осуществляется рассечение белого вещества головного мозга, в частности между лобной долей и таламусом. Данный вид операций применяется при ФРЭ.

Каллозотомия. При каллозотомии у пациентов с ФРЭ выполняется рассечение мозолистого тела с целью прекращения распространения эпилептиформной активности с одного полушария на другое. Данная операция показана при невозможности выполнения гемисферэктомии, при которой имеется большая вероятность нарушения сенсорной, моторной и зрительной функций, билатеральных тонико-клонических приступов с фокальным началом, наличии независимых эпилептогенных участков коры. Операция может быть выполнена открытым способом с помощью стандартной краниотомии и операционного микроскопа или же с помощью мини-краниотомии с помощью эндоскопа.

В последнее время при каллозотомии вместо классического механического рассечения применяется МРТ-направленная стереотаксическая лазерная интерстициальная термотерапия, представляющая собой более безопасный и малоинвазивный метод лечения пациентов с ФРЭ и привлекательную альтернативу традиционной открытой каллозотомии для пациентов, не желающих или не способных подвергнуться открытой операции.

Положительный эффект от каллозотомии наблюдается в 75–100% случаев при приступах типа дроп-атак [15]. При других типах приступов количество положительных результатов составляет 50% [16].

Множественные субпиальные насечки. Нанесение на серое вещество головного мозга множественных субпиальных насечек (МСН, англ. multiple subpial transections, MST) препятствует распространению эпилептогенной активности, позволяя при этом сохранить функциони-

рование коры головного мозга. Положительные результаты имеются в 70% случаев [15].

МСН в сочетании с частичной резекцией очага поражения служит эффективным методом лечения ФРЭ из тех областей коры, удаление которых приведет к потере возможности сенсорной обработки информации, нарушению лингвистических функций или параличу. МСН более эффективна, чем нейромодуляторные методы лечения (стимуляция блуждающего нерва, глубокая стимуляция мозга и ответная нейростимуляция). Тем не менее частота осложнений при МСН выше, чем при резекционной и нейромодуляторной терапии.

Инвазивная нейростимуляция

Многим пациентам не может проводиться резективное или функциональное хирургическое вмешательство, поскольку эпилептогенный субстрат находится в функционально значимых отделах коры. В таких ситуациях используются паллиативные хирургические методы лечения, включающие стимуляцию глубинных структур головного мозга, стимуляцию блуждающего нерва, кортикальную ответную стимуляцию.

Инвазивная нейростимуляция признается эффективным методом лечения из-за своей относительной безопасности, обратимости и более низкого риска осложнений. Однако интракраниальная нейростимуляция имеет больший профиль побочных эффектов по сравнению с экстракраниальной. Инвазивная нейростимуляция не проводится у больных с повышенным анестезиологическим риском, а также у пациентов с дополнительными сопутствующими психическими или неврологическими заболеваниями.

Стимуляция глубинных структур головного мозга

При стимуляции глубинных структур головного мозга (англ. deep brain stimulation, DBS) генератор посылает импульсы к электродам, расположенным в глубинных структурах головного мозга (ядра таламуса, восходящая часть ретикулярной формации, гиппокамп). Данная методика используется при лечении ФРЭ.

Согласно рекомендациям Управления по санитарному контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA), двусторонняя стимуляция переднего ядра таламуса при эпилепсии показана в качестве дополнительной терапии для

снижения частоты приступов у лиц в возрасте 18 лет и старше с диагнозом эпилепсии, характеризующейся фокальным началом приступов со вторичной билатерализацией или без нее, рефрактерных к трем или более противоэпилептическим препаратам [65].

При стимуляции переднего ядра таламуса дистанционно модулируется возбудимость нейрональной сети за счет десинхронизации нейрональной активности в эпилептогенном очаге, подавления патологической электрической активности, уменьшения потери нейрональных клеток, ингибирования иммунного ответа, модуляции энергетического метаболизма нейронов.

Инвазивная стимуляция переднего ядра таламуса и гиппокампа по эффективности превосходит неинвазивные методы нейромодуляции, такие как чрескожная стимуляция вагуса (англ. transcutaneous vagus nerve stimulation, t-VNS) и транскраниальная магнитная стимуляция (англ. transcranial magnetic stimulation, TMS).

Согласно М.С.Н. Li и М.Ж. Cook (2018), половина всех пациентов из клинических исследований испытала снижение частоты приступов на 46–90% при проведении стимуляции переднего ядра таламуса и на 48–95% при стимуляции гиппокампа [57]. У изначально не реагирующих на лечение пациентов после репозиции электродов возможно достижение лучших результатов.

В соответствии с данными Н.Р. Park и соавт. (2019), у некоторых пациентов, не реагировавших на предшествующую стимуляцию блуждающего нерва, регистрировались благоприятные исходы на стимуляцию глубинных структур головного мозга [62].

Стимуляция блуждающего нерва

При стимуляции блуждающего нерва (СБН, англ. vagal nerve stimulation, VNS) осуществляется имплантация под кожу пациента в области ключицы миниатюрного электронного устройства, генерирующего электрические импульсы, которые через электроды передаются на левый блуждающий нерв в области шеи между общей сонной артерией и внутренней яремной веной. Стимулятор программируется на генерирование импульсов определенной частоты, амплитуды, с определенными интервалами. Пациенту дается специальный магнит, который при поднесении к вживленному стимулятору запускает процесс генерации импульсов. Это выполняется в случае внезапного возникновения эпилептического приступа для его прекращения или снижения интен-

сивности. СБН возбуждает толстые миелинизированные афферентные нервные волокна блуждающего нерва, что, в свою очередь, инициирует типичные паттерны активации ствола головного мозга в ядре солитарного тракта, которые опосредуют противосудорожный механизм.

СБН признается приемлемым вариантом паллиативного лечения пациентов с ФРЭ, не являющихся кандидатами на хирургическое вмешательство или не излечившихся после операции. Данный метод можно использовать даже при лечении рефрактерного и суперрефрактерного эпилептического статуса. Применение СБН может позволить снизить вероятность наступления внезапной смерти при эпилепсии.

До ½ пациентов с ФРЭ не реагируют на СБН [43].

К побочным эффектам данной методики относятся изменение сердечного ритма, дискомфорт в области шеи, кашель, охриплость голоса, нарушения глотания, обструктивное апноэ сна. Осложнениями при имплантации стимулятора блуждающего нерва могут быть повреждение нервов и сосудов шеи, инфицирование раны, кровотечения, аллергическая реакция на анестезию. После лечения у некоторых пациентов могут возникать психические расстройства (дисфория, агрессия). Наиболее часто они появляются у пациентов с множественными ежедневными приступами. Удаление имплантата требуется при инфицировании, экстрезии кожи, послеоперационной гематоме, отторжении имплантата.

Кортикальная ответная стимуляция

Кортикальная ответная стимуляция (КОС, англ. cortical responsive stimulation, CRS) направлена на подавление эпилептиформной активности путем осуществления стимуляции краниально имплантированным нейростимулятором. КОС в последнее время признается безопасным и эффективным методом лечения пациентов с ФРЭ, которые не являются кандидатами на хирургическую резекцию.

Responsive Neurostimulation System (RNS System), внедренная в клиническую практику в 2013 г., включает в себя краниально имплантированный нейростимулятор, соединенный проводами с электродами, расположенными в эпилептогенной зоне. При обнаружении аномальной электрографической активности нейростимулятор через имплантированные провода подает на электроды короткие импульсы электрической стимуляции в эпилептогенный очаг. С нейростимулятора осуществляется беспроводной сбор информации с последующей передачей ее

в систему управления данными пациента (англ. patient data management system, PDMS). Помимо пациента доступ к этой системе имеет лечащий врач. Это позволяет проводить постоянный амбулаторный электрографический мониторинг в течение многих лет, что дает беспрецедентное представление о динамике эпилепсии у конкретного пациента. Система RNS может контролировать деятельность мозга и реагировать на нее в реальном времени, предотвращая эпилептическую активность.

Преимуществом данной методики является специфичность. В отличие от системного применения фармакотерапии с возможностью сопутствующих побочных эффектов, электростимуляция направлена на определенные участки мозга, участвующие в приступе. Кроме того, ответная стимуляция обеспечивает временную специфичность. Лечение проводится по мере необходимости, что потенциально снижает вероятность функционального нарушения или привыкания из-за непрерывного лечения.

В отличие от СБН и таламической стимуляции глубинных структур головного мозга, при которых имеются стандартные места расположения электродов, при КОС расположение электродов определяется на основе информации о зоне начала приступа.

КОС – безопасный и эффективный вариант лечения пациентов с ФРЭ с неокортикальными приступами, а также с поражением функционально значимых отделов коры. Данный метод у пациентов с ФРЭ снижает частоту инвалидизирующих фокальных приступов, способствует улучшению качества жизни, хорошо переносится без каких-либо негативных эмоциональных или когнитивных эффектов, приемлемо безопасен. КОС может применяться и для лечения детей с ФРЭ.

Согласно данным G.K. Bergey и соавт. (2015), наиболее часто встречающимися серьезными нежелательными явлениями, связанными с устройством, в среднем за 5,4 года наблюдения были инфекции места имплантации (9,0%), вызвавшие эксплантацию мягких тканей и нейростимулятора (4,7%) [25].

Неинвазивная нейростимуляция

К основным методам неинвазивной нейростимуляции при ФРЭ относятся транскраниальная магнитная стимуляция, транскраниальная электрическая стимуляция, чрескожная стимуляция вагуса.

Транскраниальная магнитная стимуляция

Во время транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС, англ. transcranial magnetic stimulation, TMS) при помощи коротких магнитных импульсов неинвазивно стимулируются или ингибируются нейроны коры головного мозга. Повторяющиеся импульсы на низкой частоте производят ингибирующий эффект, который уменьшает патологическую кортикальную возбудимость при эпилепсии. ТМС используется в нейробиологических исследованиях, диагностике и терапии.

Клинические испытания ТМС у больных эпилепсией показали противоречивые результаты, варьирующиеся от неэффективных до очень эффективных. Согласно данным Y.A. Cooper и соавт. (2017), ТМС может быть эффективной при лечении ФРЭ у детей [32]. В настоящее время отсутствуют убедительные доказательства эффективности ТМС для уменьшения частоты приступов, однако она эффективна для понижения числа эпилептиформных разрядов. ТМС может быть дополнением к традиционным методам лечения ФРЭ.

К наиболее распространенным побочным явлениям ТМС относятся головная боль и приступы во время терапевтического сеанса. Несмотря на то что терапевтические эффекты при ФРЭ кажутся довольно ограниченными, дальнейшее клиническое тестирование этой быстро развивающейся технологии представляется вполне оправданным.

Транскраниальная электрическая стимуляция

Транскраниальная электрическая стимуляция может выполняться постоянным или переменным током. При транскраниальной электрической стимуляции постоянным током (тЭСПТ, англ. transcranial direct current stimulation, tDCS) модулируются мембранные потенциалы нейронов и, следовательно, изменяется возбудимость коры головного мозга. Катодная стимуляция приводит к кортикальному торможению, что особенно важно при лечении ФРЭ. Благоприятный эффект наблюдается в ~20% случаев [39].

тЭСПТ может быть использована в качестве дополнительного метода лечения пациентов с медиальной височной эпилепсией, энцефалитом Расмуссена. В педиатрической практике возможно применение тЭСПТ при лечении синдрома дефицита внимания/гиперактивности, ФРЭ, детского церебрального паралича.

Согласно данным M. Bikson и соавт. (2016), использование обычных протоколов тЭСПТ в исследованиях на людях (≤ 40 минут, ≤ 4 миллиам-

пер, $\leq 7,2$ кулона) не привело к появлению каких-либо сообщений о серьезном неблагоприятном эффекте или необратимом повреждении при проведении более чем 33 200 сеансов у 1000 испытуемых [26].

тЭСПТ, дающая кумулятивный эффект после повторных стимуляций, может рассматриваться как альтернативный вариант лечения пациентов с ФРЭ. По мнению D. Yang и соавт. (2019), повторные сеансы тЭСПТ с катодом, расположенным над теменной областью, безопасны и могут быть эффективны для снижения частоты приступов у пациентов с ФРЭ [78].

Простота управления и низкая стоимость устройств тЭСПТ позволяют пациенту использовать их в домашних условиях, но это может вызвать этические и юридические проблемы в отношении потенциально неправильного их применения.

Чрескожная стимуляция вагуса

Чрескожная стимуляция блуждающего нерва (ЧСБН, англ. transcutaneous vagus nerve stimulation, tVNS) – неинвазивный метод стимуляции левой ушной ветви блуждающего нерва, служащий альтернативой инвазивной стимуляции вагуса, который можно применять при лечении ФРЭ. Преимущества данного метода – безопасность, экономичность и возможность широкого применения.

Побочные явления обычно умеренные и включают головную боль, боль в ухе, эритему в месте нанесения, головокружение, усталость и тошноту.

Диетотерапия

Кетогенная диета (КД, англ. ketogenic diet, KD) уже давно используется в качестве терапевтического подхода при ФРЭ. Это высокожирная, низкоуглеводная и адекватная белковая диета. Существуют различные типы КД с некоторыми различиями в составе, которые включают классическую КД, среднецепочечную триглицеридную КД, модифицированную диету Аткинса и лечение с низким гликемическим индексом. Альтернативные и более гибкие варианты КД разработаны для того, чтобы сделать лечение легким и приемлемым при одновременном снижении побочных эффектов, предоставлении его более широкой группе пациентов с ФРЭ.

Классическая кетогенная диета

КД, начиная с 1921 г., используется во всем мире для лечения ФРЭ, хотя с появлением новых противоэпилептических препаратов, таких как вальпроаты, фенитоин и карбамазепин, наблюдалось снижение ее популярности. Интерес к КД возродился в 1990-е гг. КД – диета с высоким содержанием жиров, низким содержанием углеводов и белка. При метаболизме окисляется большое количество жиров и образуется избыток кетоновых тел, что приводит к повышенной кислотности крови – кетоацидозу. Считается, что кетоны обеспечивают нейроны и астроциты более эффективным источником энергии, чем глюкоза, что приводит к благоприятным метаболическим изменениям, таким как повышение уровня аденозина, что, в свою очередь, может повлиять на контроль приступов.

КД также может оказывать антиоксидантное действие. Содержание питательных веществ в ней может не соответствовать рекомендуемой суточной норме селена, что должно быть принято во внимание при добавлении минеральных веществ в достаточном количестве для пациентов, получающих данную диету.

КД повышает уровень гемоглобина, гематокрита, сывороточного витамина В₁₂ и средний объем эритроцитов у пациентов с ФРЭ, а также приводит к развитию гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии.

Как правило, КД применяется при эпилепсии у детей от 2 до 12 лет, иногда и у младенцев. Она оказывает положительное влияние на поведенческие и когнитивные функции у пациентов с ФРЭ. КД признана эффективным методом лечения детей с ФРЭ генетической этиологии. За последние два десятилетия расширилось ее применение у взрослых пациентов с ФРЭ как хорошо переносимого лечения с приемлемыми побочными эффектами.

Диета не рекомендуется беременным, подросткам и пожилым, больным сахарным диабетом, пациентам с заболеваниями почек, печени, поджелудочной железы, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и эндокринной систем, с пищевыми аллергиями, нарушениями процессов метаболизма, синдромом мальабсорбции, атеросклерозом, ожирением. Не следует забывать и о сложностях организационного и финансового характера.

При соблюдении данной диеты нужно учитывать следующее:

- количество потребляемых углеводов и белков снижается, количество жиров увеличивается (соотношение жиров к белкам и углеводам должно составлять 4:1);

- увеличивается потребление биологически активных добавок и витаминных комплексов, прежде всего богатых витаминами группы В;
- прием пищи осуществляется небольшими порциями, чтобы не перегружать желудок трудноперевариваемой жирной пищей;
- запрещается употреблять жареную, острую и маринованную пищу;
- рекомендуется уменьшить физическую активность (врач даже может порекомендовать пациенту соблюдение постельного режима);
- осуществляется мониторинг состояния больного: взвешивание, контроль концентрации глюкозы в крови и кетонов в моче, определение состояния мочевого пузыря, почек, печени, поджелудочной железы, желудка, кишечника.

Диета представляет собой лишь дополняющий лечение метод, а не самостоятельную технологию избавления от приступов эпилепсии. При применении данного метода лечения требуется взаимодействие междисциплинарной бригады специалистов.

Кетогенная диета со среднецепочечными триглицеридами

Помимо классической КД, в которой используются длинноцепочечные триглицериды, с 1971 г. применяется КД со среднецепочечными триглицеридами (КДСЦТ, англ. medium-chain triglyceride ketogenic diet, МСТКД), которая является более кетогенной. В ней допускается большее количество углеводной и белковой пищи, что делает диету более вкусной.

Среднецепочечные жирные кислоты непосредственно ингибируют глутаматные рецепторы и изменяют энергетiku клеток через митохондриальный биогенез. Благодаря этим механизмам среднецепочечные жирные кислоты блокируют начало приступа.

Классическая КД и КДСЦТ сопоставимы по эффективности и переносимости при лечении детей с ФРЭ. Т. Prasopokakorn и соавт. (2019) описывают эффективное применение КДСЦТ при лечении взрослого пациента с суперрефрактерным эпилептическим статусом [63].

Побочные эффекты данной диеты включают диарею, рвоту, вздутие живота и судороги. КДСЦТ может быть диетическим вариантом для пациентов с ФРЭ, которые имеют хороший аппетит, могут переносить больше калорий или не принимают ограничений классической КД.

Модифицированная диета Аткинса

Модифицированная диета Аткинса (МДА, англ. modified Atkins diet, MAD) при ФРЭ впервые была применена в 2003 г. МДА – диета с высоким содержанием жиров и низким уровнем углеводов, в которой исключаются продукты с высоким содержанием сахара, а белки и жидкости не ограничены. МДА может применяться для лечения взрослых пациентов с ФРЭ.

Согласно данным М. Kverneland и соавт. (2019), при МДА средние сывороточные концентрации карбамазепина, клобазема и вальпроевой кислоты значительно снижаются через несколько недель диеты, уровни лакосамида, ламотриджина и топирамата снижаются в меньшей степени [52].

Побочные явления при данной диете, как правило, легкие и поддающиеся лечению, наиболее распространены головная боль (50%), слабость (50%) и желудочно-кишечные симптомы (37,5%) [33]. Причинами преждевременного прекращения диеты могут быть отсутствие мотивации, плохая комплаентность и обострение приступов.

Лечение с низким гликемическим индексом

Лечение с низким гликемическим индексом (ЛНГИ, англ. low glycemic index treatment, LGIT) впервые было применено в 2005 г. В ЛНГИ разрешены только углеводы с гликемическим индексом < 50, при этом потребление углеводов ограничено 40–60 граммами в день.

ЛНГИ можно использовать для пациентов с ФРЭ, особенно тех, кто считает КД эффективной, но труднопереносимой. Благодаря достаточно высокой эффективности и благоприятному профилю побочных действий ЛНГИ можно рассматривать как альтернативу или дополнение противоэпилептической лекарственной терапии при синдроме Ангельмана. МДА и ЛНГИ по сравнению с классической КД следует признать менее ограничительным, более приемлемым методом с меньшим количеством побочных действий и сопоставимой эффективностью.

Клиницистам, которые лечат пациентов с ФРЭ специализированными диетами, следует контролировать концентрацию АПМ в сыворотке крови. Решение о применении конкретного типа диеты помимо эффективности должно основываться на показателях затрат, предпочтений и безопасности лечения.

Медикаментозное лечение

Примерно у 30% пациентов с эпилепсией применение АПМ не позволяет добиться полного контроля приступов [55].

Согласно авторитетному мнению Р. Kwan и М. J. Brodie (2006), возможно развитие следующих сценариев ФРЭ:

- резистентность *de novo* – невозможность контроля над приступами с самого начала заболевания;
- прогрессирующая резистентность – первоначальное достижение контроля над приступами сменяется возобновившимися неконтролируемыми приступами;
- волнообразная резистентность – сочетание периодов с контролем и отсутствием контроля над приступами;
- первоначально имеется ФРЭ, затем достигается контроль над приступами [55].

Выбор тактики медикаментозного лечения пациентов, страдающих ФРЭ, сложен и имеет свои особенности при каждом конкретном сценарии. При резидуальном поражении патологический процесс в веществе мозга закончился в прошлом, и на момент развития эпилепсии имеют место процессы рубцевания, глиоза, аксонального спрутинга и ремоделирования межнейронных контактов, что служит основой формирования и поддержания активности эпилептогенного очага. Процессуальное же поражение головного мозга подразумевает текущий процесс повреждения мозговых структур, постоянно увеличивающий число потенциально эпилептогенных нейронов.

При определении тактики антиэпилептической терапии следует руководствоваться принципом «максимум эффективности при минимуме побочных эффектов». Кроме того, необходимо учитывать ранее обсуждаемые предикторы ФРЭ. Наиболее часто осуществляется комбинированная терапия АПМ с разными механизмами действия. Однако при выборе новых АПМ в недостаточной степени учитываются особенности пациентов.

В настоящий момент не разработан универсальный препарат для лечения эпилепсии, поэтому перед практическим врачом стоит проблема выбора оптимальных АПМ не на основе проб и ошибок, а опираясь на позиции доказательной медицины. В случае проведения правильного алгоритма диагностики и лечения, использования всех потенциальных возможностей новых АПМ, порой даже смены лекарственной формы препарата в истории болезни пациента драматичное

слово «фармакорезистентность» может смениться на «псевдофармакорезистентность» [18].

Согласно рекомендациям 2018 г. AAN и Американского общества эпилепсии (American Epilepsy Society, AES), для снижения частоты приступов у пациентов с ФРЭ эффективны следующие препараты:

- уровень А – прегабалин немедленного высвобождения и перампанел при ФРЭ у взрослых, вигабатрин при ФРЭ у взрослых (препарат не первой линии лечения), руфинамид при синдроме Леннокса – Гасто (дополнительная терапия);
- уровень В – лакосамид, эсликарбазепин и топирамат пролонгированного высвобождения при ФРЭ у взрослых, ламотриджин немедленного и пролонгированного высвобождения при генерализованной эпилепсии у взрослых, леветирацетам (дополнительная терапия) при детской ФРЭ, эпилепсии с генерализованными тонико-клоническими приступами и ювенильной миоклонической эпилепсией, клобазам при синдроме Леннокса – Гасто (дополнительная терапия), зонисамид при детской ФРЭ (6–17 лет), окскарбазепин при детской ФРЭ (1 месяц – 4 года) [50].

Практические рекомендации по ведению пациентов с фармакорезистентной эпилепсией

В настоящее время в России основные официальные документы, определяющие оказание медицинской помощи пациентам с эпилепсией, включают Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24.12.2012 № 1541н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при эпилепсии», Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.12.2012 № 1695н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при эпилепсии», Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 05.07.2016 № 468н «Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при судорогах, эпилепсии, эпилептическом статусе».

Однако в данных документах не приведен алгоритм ведения пациентов с эпилепсией в общем и с ФРЭ в частности.

Определение ситуации взаимодействия с пациентом

Прежде всего необходимо определиться, находится ли пациент в ситуации «экспертизы» или «оказания медицинской помощи». В ситуации экспертизы возможны два основных варианта: пациент скрывает

наличие заболевания или уменьшает его значимость (при устройстве на работу, подтверждении годности к определенной профессиональной деятельности, получении разрешительных документов на управление транспортным средством или владение оружием); пациент симулирует или аггравировывает эпилепсию (при получении инвалидности и других социальных льгот, желании получить внимание, поддержку и уход окружающих, избегании призыва на военную службу, уголовного преследования). Порой пациент может скрывать реальное улучшение, аггравировав заболевание с целью получения социальных льгот. Это создает у врача впечатление о наличии ФРЭ.

Наиболее часто пациенты с реальной ФРЭ находятся в ситуации «оказания медицинской помощи». Об этом может свидетельствовать многолетний анамнез безуспешного применения АПМ, наличие получаемых льгот, помощи окружающих и отсутствие возможности приобретения дополнительных преференций.

Использование в ситуации «экспертизы» общепринятых тестов (Quality of Life in Epilepsy Inventory-31, QOLIE-31; Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS, и др.), созданных для ситуации «оказания медицинской помощи» и не имеющих так называемой шкалы лжи, некорректно.

Определение наличия или отсутствия эпилепсии

В силу определенного консерватизма в медицине порой снять неправильно поставленный диагноз сложнее, чем его поставить. Необходимо сразу установить характер приступов у пациента – эпилептические или неэпилептические, имеется эпилепсия или нет. АПМ следует назначать только при абсолютной уверенности в наличии эпилепсии или эпилептической энцефалопатии. Теоретически возможны следующие варианты наличия патологии: имеется только эпилепсия; имеется псевдоэпилептическое пароксизмальное расстройство (ППР); имеется сочетание эпилепсии и ППР. При нераспознавании болезни возможны следующие негативные последствия:

- при наличии эпилепсии не установили эпилепсию – безуспешно лечат якобы существующее ППР, патология нарастает, принимает необратимый характер, возникает ФРЭ;
- при наличии ППР не установили ППР – безуспешно лечат якобы существующую эпилепсию различными комбинациями токсичных АПМ, создается впечатление о наличии ФРЭ;

- при одновременном наличии ППР и эпилепсии, распознав только одно из этих заболеваний, направляют всю мощь терапии на него, не получают положительного результата, создается впечатление о наличии ФРЭ.

Следовательно, на этом этапе работы с пациентом необходимо не ограничиваться постановкой какого-то определенного диагноза (эпилепсия или ППР), но учитывать наличие коморбидности.

Определение наличия негативных ятрогенных факторов

К основным негативным ятрогенным факторам относятся назначение лечения в отсутствие эпилепсии, лечение только эпилепсии при наличии коморбидных заболеваний, неправильный выбор препарата, неправильная доза препарата, неправильная титрация, иррациональная политерапия, нарушения регулярности лечения, отмена препарата с диагностическими или иными целями, замена оригинального препарата на дженерик, назначение гепатотоксичных АПМ пациенту с заболеванием печени, нерациональные методы немедикаментозной терапии, проведение оперативных вмешательств с применением наркоза.

Определение наличия негативных ятрогенных факторов – сложная задача для врача, поскольку приходится проводить экспертизу работы своих коллег-неврологов. Кроме того, эпилептологу сложно оценить правильность лечения врачей других специализаций (хирурги, диетологи, физиотерапевты). Формально можно проверить соответствие проводившегося лечения официальным стандартам, порядкам и рекомендациям. Однако в реальной клинической практике не все укладывается в прокрустово ложе регламентирующих документов. Не исключена вероятность внесения собственных негативных ятрогенных факторов.

Определение наличия негативных носорогенных факторов

Основные негативные носорогенные факторы можно разделить на следующие группы: факторы образа жизни (стресс, депривация сна, физическая активность, прием алкоголя, некомплаентность); определенные физиологические процессы пациента (метаболические расстройства, гипервентиляция, высокая температура тела, гормональные нарушения, менструация, беременность и роды).

В понятие некомплаентности можно включить прием нерекомендованного препарата, нарушения дозировки, нерегулярный прием препарата, неправильную дозу препарата, прекращение приема лекарств,

замену оригинальных АПМ на аналоги, прием препаратов, снижающих порог возбудимости нервных клеток.

Определение наличия предикторов фармакорезистентной эпилепсии

С целью экономии времени, ресурсов, предотвращения прогрессирования патологического процесса, определения бесперспективности применения АПМ и возможности перехода на немедикаментозные методы терапии у всех пациентов необходимо проводить выявление предикторов ФРЭ.

Основными структурными предикторами наличия ФРЭ служат онкологические заболевания, пороки развития коры головного мозга, сосудистые мальформации, медиальный височный склероз.

В реальной клинической практике в амбулаторном звене можно достоверно определить только клинические предикторы наличия ФРЭ. Уже на данном этапе это позволяет оптимизировать алгоритм ведения пациента.

Основные клинические предикторы наличия ФРЭ – эпилепсия неизвестной этиологии, структурные повреждения головного мозга, отклонения в неврологическом статусе, процессуальный характер поражения головного мозга; эпилепсия, диагностированная до 12 лет; продолжительный период болезни, задержка развития, эпилептический статус в анамнезе, структурный эпилептический статус, определенные изменения на ЭЭГ (диффузная генерализованная эпилептиформная активность, аномальная ЭЭГ как с медленноволновыми, так и эпилептиформными разрядами, преобладание полиспайков, фокальное замедление на ЭЭГ), высокая частота приступов до начала и в процессе терапии, множественные типы приступов, генерализованные приступы, фокальные приступы с нарушением сознания; эпилепсия, не определенная как фокальная или генерализованная; аура у взрослых пациентов с генерализованными приступами, неэффективность начального адекватного АПМ, неудачи предшествующей терапии, выраженные побочные эффекты от АПМ, большое количество принимаемых АПМ.

При наличии комплекса клинических предикторов пациент должен направляться на высокотехнологичное обследование, позволяющее определить другие виды предикторов (генетические, морфологические, биомаркеры). Использование рутинных методов диагностики контрпродуктивно, так как они малоинформативны и не позволяют разрабо-

тать тактику последующих инвазивных и неинвазивных немедикаментозных методов лечения.

Определение наличия обычного течения эпилепсии, фармакорезистентности или псевдофармакорезистентности

В настоящее время используется следующее консенсусное определение, разработанное в 2010 г. целевой группой ILAE: «Фармакорезистентная эпилепсия определяется как невозможность достижения стойкой ремиссии приступов при применении двух хорошо переносимых, правильно выбранных и назначенных в адекватных дозах антиэпилептических препаратов (в монотерапии или в комбинации)» [53].

Согласно данному определению, фармакорезистентность устанавливается только после безуспешного применения АПМ, таким образом, заложена обязательность медикаментозного начала лечения, ожидание его результатов. Подразумевается отсутствие ятрогенных факторов (адекватность назначенной терапии). Однако из рассмотрения выпадает личность пациента. Больной может быть некомплаентным, подвергать себя воздействию провокаторов приступов, аггравировать или симулировать приступы. Не учитывается также наличие выраженных побочных эффектов, которые даже при достижении ремиссии могут вынудить больного отказаться от приема АПМ.

Определение негативных ятрогенных и носорогенных факторов – предикторов наличия ФРЭ – позволяет предварительно установить наличие обычного течения эпилепсии, фармакорезистентности или псевдофармакорезистентности.

Инструментальная диагностика при обычном течении эпилепсии и псевдофармакорезистентности

При подозрении на обычное течение эпилепсии или псевдофармакорезистентность пациенту проводится ночной ЭЭГ-видеомониторинг и унифицированный МРТ-протокол нейровизуализации эпилепсии с использованием структурных импульсных последовательностей.

При наличии явной структурной патологии, требующей неотложного оперативного вмешательства по другим, помимо эпилепсии, показаниям (опухоли, мальформации, пороки развития коры головного мозга), необходимо не тратить время на безуспешное применение АПМ и сразу направлять пациента на прехирургическую высокотехнологич-

ную диагностику. В отсутствие данной патологии пациенту проводится стандартная медикаментозная терапия. Если при применении двух хорошо переносимых, правильно выбранных антиэпилептических препаратов в адекватных дозах (в монотерапии или в комбинации) не достигается стойкая ремиссия приступов, предполагается наличие ФРЭ, и пациент направляется в специализированный центр для проведения диагностики высокотехнологичными методами с целью определения возможности проведения лечения немедикаментозными методами, в том числе и хирургическими.

Инструментальная диагностика при фармакорезистентности

При подозрении на фармакорезистентность необходимо сразу направить пациента в специализированный центр для проведения диагностики высокотехнологичными методами с целью определения возможности проведения лечения немедикаментозными методами, в том числе и хирургическими.

Диагностический поиск направлен на определение локализации, размера эпилептогенного очага и степени его эпилептогенности, а также определение вероятности повреждения функционально значимых зон во время операции.

После проведения диагностики принимается решение о проведении инвазивных или неинвазивных методов немедикаментозного лечения.

Инвазивные методы лечения

К инвазивным методам относятся резективное или функциональное хирургическое вмешательство, стимуляция глубинных структур головного мозга, стимуляция блуждающего нерва, кортикальная ответная стимуляция.

Неинвазивные методы лечения

Для пациентов с ФРЭ, которые не являются кандидатами на инвазивные вмешательства, отказываются от операции, имеют малую вероятность благоприятного результата операции, показаны немедикаментозные неинвазивные методы лечения.

Неинвазивные методы включают транскраниальную магнитную стимуляцию, транскраниальную электрическую стимуляцию, чрескожную стимуляцию вагуса, классическую кетогенную диету, кетоген-

ную диету со среднепочечными триглицеридами, модифицированную диету Аткина, лечение с низким гликемическим индексом.

Медикаментозное лечение

Каждое новое поколение АПМ продолжает работать в парадигме купирования эпилептиформной активности, но не устранения причин ее возникновения. Даже при длительной ремиссии отмена АПМ может вызвать повторные приступы. Пациент обречен на зависимость от них. Для пациента пожизненный прием АПМ не всегда ассоциируется с эффективным завершением лечения.

Адекватное медикаментозное лечение должно проводиться на следующих этапах: лечение до установления фармакорезистентности; лечение в комбинации с немедикаментозными методами при установлении фармакорезистентности; послеоперационное лечение. Необходимо отдавать предпочтение препаратам нового поколения как имеющим менее выраженные побочные эффекты. При неэффективности первых нескольких попыток терапии нецелесообразно назначать пациенту «новый» АПМ с другим механизмом действия по причине низкой вероятности положительного ответа, при том что стоимость такой терапии будет существенно выше, чем лечение «базовыми» АПМ.

Применение немедикаментозных методов позволяет добиться снижения дозировки АПМ и даже их последующей постепенной отмены.

Составление плана лечения

При подходе, учитывающем соотношение затраченных ресурсов и результат, практикующий врач должен разработать алгоритм своих действий и действий пациента. На Западе это принято документировать (англ. treatment plan), в России данная практика пока отсутствует. Однако какие-то элементы данного алгоритма можно отразить в установленной документации.

Прежде всего, необходимо определиться с реально достижимыми целями лечения, выполнение или невыполнение которых будет определять эффективность терапии. В идеале они должны быть объективно регистрируемыми и измеряемыми, например, количество приступов в месяц. С пациентом необходимо обсудить максимально и минимально достижимые результаты. Обговариваются задачи для врача и пациента. Оценивается время наступления поставленной цели, частота визитов к врачу. Предупреждают о возможных побочных явлениях.

Даются рекомендации по проводимой терапии, повседневной жизнедеятельности. Обсуждается стоимость лечения.

Преимущества данного подхода к повышению эффективности лечения следующие: имеется конкретная программа лечения для врача и пациента; снижается риск мошенничества, расточительства, злоупотреблений и потенциального причинения непреднамеренного вреда пациентам; гарантируется, что все вовлеченные стороны имеют четкое представление о достигнутом прогрессе и долгосрочных целях; облегчается простой и эффективный биллинг, так как все оказанные медицинские услуги документированы; обеспечивается непрерывный уход, который учитывает предыдущие проблемы и опыт лечения человека, а также его текущие потребности; предотвращается дублирование медицинских мероприятий и снижается вероятность того, что пациенту будет предложено лечение, которое не работало в прошлом.

Работа с управляемыми и неуправляемыми факторами

В пределах своих компетенций врач может повлиять прежде всего на клинические аспекты болезни, и лишь опосредованно – на социальные, экономические, демографические и др. В свою очередь, среди клинических факторов можно выделить потенциально управляемые и абсолютно неуправляемые. К неуправляемым факторам, которые невозможно изменить, относятся следующие: ранний дебют заболевания, имевшиеся в детстве фебрильные приступы, длительность заболевания на момент первой консультации, пожилой возраст, вид приступов, форма эпилепсии. А вот с потенциально управляемыми – депрессией, тревожностью, аггравацией приступов, некомплаентностью, побочными эффектами, коморбидными заболеваниями – можно еще побороться.

При анализе действия фактора, влияющего на эффективность лечения, необходимо учитывать многие его параметры, имеющие различный удельный вес. Прежде всего это его наличие (например, имеются ли эпилептогенные изменения на МРТ), а также модальность (какие именно изменения, например, туберозный склероз или последствия травмы), интенсивность (размеры и локализация туберсов), частота встречаемости (количество туберсов), сочетание данного фактора с другим (наблюдаются ли также эпилептогенные очаги на ЭЭГ). Установив, с какими управляемыми факторами можно работать, и определив удельный вес их составляющих, необходимо наметить оптимальные точки приложения и методы воздействия на них.

Управляемые факторы

Врачу целесообразно сосредоточить свое внимание на следующих управляемых факторах.

Аггравация приступов после приема АПМ. Для снижения риска аггравации следует осуществлять медленную титрацию АПМ; вести дневник приступов, чтобы отличить ухудшение самочувствия от истинного учащения/утяжеления приступов; постепенно отменять нежелательный препарат; не менять оригинальные препараты на дженерики.

Провокаторы приступов. Лучше перестраховаться и сообщить пациенту о большем количестве провокаторов приступов, чем ограничиться выдачей ему стандартного общеизвестного краткого списка. Например, больному необходимо санировать все хронические очаги инфекции (кариозные зубы, тонзиллит), которые при экзацербации патологического процесса могут вызвать повышение температуры, провоцирующее приступы. Как это ни странно звучит, но больной должен бояться нарушить режим не меньше, чем самих приступов.

Комплаентность пациентов. Эффективность лечения имеет с комплаентностью как прямую, так и обратную связь [7]. Неэффективность терапии вызывает у пациентов утрату веры в выздоровление, что ведет к некомплаентности, приводящей к неэффективности лечения, замыкающая порочный круг. В свою очередь, прекращение приступов вследствие успешного лечения порождает иллюзию выздоровления. Пациент прекращает принимать АПМ или принимает их нерегулярно, провоцируя появление новых приступов.

Используемая в некоторых странах практика лабораторного контроля концентрации назначенного врачом препарата и негативного санкционирования некомплаентного пациента в России не имеет юридического обоснования. Реально практический врач может повышать комплаентность только осуществлением разъяснительной работы, а пациент – ведением развернутого дневника самонаблюдения и самоконтроля. При таком подходе пациент, выйдя из кабинета врача и оказавшись вне его досягаемости, занимает активную позицию в лечебном процессе, что способствует повышению его эффективности, устранению провокаторов приступов.

Информированность пациентов. Врачу с целью повышения эффективности лечения больше времени при общении с больным следует отводить не на расширение кругозора пациента в области эпилептологии, а на описание особенностей болезни, усиление мотивации, выстраива-

ние иерархии приоритетов, выдачу конкретных рекомендаций, которым надлежит неукоснительно следовать, предупреждение о негативных последствиях при некомплаентности, личной ответственности за исход заболевания.

Побочные эффекты. При выраженных побочных эффектах, даже в случае эффективной терапии, сопровождающейся объективным снижением частоты и тяжести приступов, субъективно пациент может оценивать лечение как неэффективное. Порой он предпочитает иметь редкие, легко протекающие приступы, чем пожизненно принимать АПМ, вызывающие у него тяжелые побочные эффекты. Однако в данном случае существует реальная опасность «утяжеления» течения болезни, эффективно лечить которую будет намного сложнее.

Практически в данной ситуации врач может назначить АПМ «нового поколения», имеющие преимущества переносимости. Назначение дополнительных препаратов для борьбы с побочными эффектами (антигистаминные, антидепрессанты и др.) может быть контрпродуктивным, так как вызывает полипрагмазию, особенно при коморбидности. Кроме того, следует рекомендовать пациенту воздерживаться от приема лекарств, обладающих epileptogenic активностью.

Личности врача и пациента. С одной стороны, эффективность лечения зависит от адекватности назначенной врачом терапии, что, в свою очередь, зависит от его опыта и интеллектуального начала. Неправильно назначенное доктором лечение, даже при абсолютной комплаентности пациента, будет неэффективно. С другой стороны, некомплаентность пациента может свести на нет усилия целого врачебного коллектива. Однако некомплаентность пациента имеет и положительную сторону – она нивелирует побочные эффекты при неправильно назначенном лечении. В условиях полной адекватности пациента одним из его усилий по повышению эффективности лечения является поиск высококвалифицированного врача и специализированного лечебного учреждения, а со стороны врача – активное профессиональное совершенствование.

Неуправляемые факторы

Неуправляемые факторы интересуют практического врача прежде всего с точки зрения их негативного влияния на эффективность лечения, дальнейшего прогноза. Зная их, можно прогнозировать степень эффективности терапии, уровень максимальных достижений. Сообщая пациенту о существовании у него негативных неуправляемых факто-

ров, врач мотивирует его на высокую комплаентность при работе с позитивными управляемыми факторами.

К негативным неуправляемым факторам относятся ранний дебют, высокая частота приступов в дебюте, эпилептогенные изменения на МРТ. Событие, имевшее место в прошлом, абсолютно неуправляемо, его уже не изменить. В силах врача только не допустить подобного события в будущем. Например, имеются эпилептогенные изменения на МРТ, с которыми в настоящее время ничего нельзя сделать. Однако грамотная терапия может предотвратить их появление в будущем.

Иногда какой-то фактор может выступать в нескольких ипостасях. Например, высокая частота приступов служит предиктором фармако-резистентности эпилепсии у взрослых [6] и в то же время одним из показателей эффективности лечения. Таким образом, врачу приходится бороться с тем, что обрекает его борьбу на малый успех.

Некоторые факторы могут быть негативными или индифферентными в зависимости от типа эпилептического синдрома, например, аномальная фоновая активность на ЭЭГ, дебют эпилепсии в раннем возрасте и др. [6].

Стандартные методики в силу своей недостаточной информативности не позволяют трактовать обнаруженные изменения как однозначно «благоприятные» или «неблагоприятные», увеличивая тем самым степень неопределенности прогноза эффективности лечения.

Сочетание негативных факторов, «сходящихся в одну точку», уменьшает вероятность высокоэффективного лечения, например, совпадение клиники фокальных приступов, структурного поражения головного мозга, фокальной эпилептиформной активности на ЭЭГ [50].

Оценка качества жизни

Опора на широко используемые субъективные опросники (QOLIE-31, HADS и др.), созданные для ситуации оказания медицинской помощи, а не экспертизы, некорректна, так как не позволяет объективно и комплексно оценить качество жизни больных эпилепсией [20]. Критически надо относиться и к мнению других людей. Родственники обычно дают гипертрофированную оценку страданиям пациента («синдром опекунства»), а медработники завышают качество жизни («синдром благодетеля»). Необходимо учитывать, что имеется диссонанс между объективным улучшением клинической картины вследствие успешного лечения и субъективным незначительным улучшением качества жизни согласно

мнению больных. Оценка качества жизни больных эпилепсией должна основываться на объективных и субъективных показателях из разных источников, а не базироваться только на субъективном мнении пациента.

Для объективной оценки качества жизни больных эпилепсией помимо ныне существующих стандартизированных самоотчетов необходимо внедрение в клиническую практику проективных и диалогических (интерактивных) техник.

Порой для улучшения качества жизни пациентов необходимо проводить психологическое обследование не только их самих, но и людей, ухаживающих за ними, с целью нормализации взаимоотношений.

Заключение

Несмотря на то что история изучения эпилепсии насчитывает несколько тысяч лет, проблема избавления пациентов от приступов по-прежнему далека от своего решения. «Современный» этап развития эпилептологии начался в 1912 г., когда была показана эффективность фенобарбитала в отношении эпилептических приступов. Несмотря на ряд существенных достижений и научных прорывов, и через сто лет от начала этого периода около трети пациентов с эпилепсией относятся к когорте фармакорезистентных. Более того, при прямых сравнениях эффективности АПМ (англ. head-to-head comparison) ни один из «новых» и «новейших» препаратов не показал принципиально большей эффективности, чем вышеупомянутый фенобарбитал. В единичных случаях (примерно у 1 пациента из 1000) решить проблему фармакорезистентности может оперативное вмешательство. Другие методики лечения существенно проигрывают медикаментозной терапии по соотношению «затраты – эффективность». Очевидно, что дальнейшее повышение эффективности лечения эпилепсии требует фундаментальных открытий в области генетики (выявление, пренатальная диагностика, а затем, возможно, и генная терапия множества форм эпилепсии, ныне относящихся к разряду криптогенных). Разумеется, это не отменяет важности работы в других отраслях – нейрофармакологии, нейроиммунологии, нейрофизиологии и др. В данной работе была осуществлена попытка расширить кругозор практикующих неврологов, помочь им выйти из парадигмы подбора все новых и новых схем медикаментозной терапии у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией.

Литература

1. Авакян Г.Н., Блинов Д.В., Алиханов А.А., Перепелова Е.М., Перепелов В.А., Бурд С.Г., Лебедева А.В., Авакян Г.Г. Рекомендации Российской Противозэпилептической Лиги (РПЭЛ) по использованию магнитно-резонансной томографии в диагностике эпилепсии // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019. Т. 11, № 3. С. 208–232. doi: 10.17749/2077-8333.2019.11.3.208-232.
2. Айвазян С.О. Предхирургическое обследование детей с фармакорезистентной фокальной эпилепсией: учебное пособие. М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО, 2017.
3. Айвазян С.О. Хирургическое лечение эпилепсии у детей: показания, вопросы предхирургического обследования. М.: Москва, 2017.
4. Зенков Л.Р. Лечение фармакорезистентных эпилепсий // РМЖ. 2001. Т. 9, № 7–8. С. 301.
5. Котов А.С. COMPLAINTность у больных эпилепсией // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. Т. 110, № 11. С. 46–48.
6. Котов А.С. Предикторы фармакорезистентности эпилепсии у взрослых // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2012. Т. 6, № 1. С. 25–31.
7. Котов А.С. Противозэпилептические препараты и аггравация приступов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. Т. 114, № 11-2. С. 32–36.
8. Котов А.С. Течение и прогноз симптоматических и криптогенных парциальных эпилепсий у взрослых: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010.
9. Котов А.С. Эпилепсия и сон // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013. Т. 113, № 7. С. 4–10.
10. Котов А.С. Эпилепсия у злоупотребляющих алкоголем и наркотиками больных // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. Т. 115, № 10. С. 85–88.
11. Котов А.С., Толстова Н.В. К вопросу об идиопатических генерализованных и криптогенных фокальных эпилепсиях у подростков и молодых взрослых // Неврологический журнал. 2012. Т. 17, № 1. С. 21–24.
12. Котов А.С., Толстова Н.В. Провокаторы приступов у взрослых больных с симптоматическими и криптогенными фокальными эпилепсиями // Клиническая неврология. 2010. № 1. С. 17–21.
13. Котов А.С., Фирсов К.В. Сбор анамнеза и осмотр у пациентов с эпилепсией. Клиническая лекция // РМЖ. Медицинское обозрение. 2019. Т. 3, № 7. С. 4–7.
14. Крылов В.В., Гехт А.Б., Трифонов И.С., Лебедева А.В., Каймовский И.Л., Синкин М.В., Григорьева Е.В., Гришкина М.Н., Шишкина Л.В. Результаты хирургического лечения пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии // Нейрохирургия. 2017. № 1. С. 15–22.
15. Народова Е.А., Народов А.А., Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Строцкая И.Г. Современные подходы к нейрохирургическому лечению фармакорезистентной фокальной эпилепсии у взрослых // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018. Т. 10, № 1S. С. 81–88. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1S-81-88.
16. Повереннова И.Е., Кузнецова Т.В. Фармакорезистентные эпилепсии, ассоциированные с кортикальными дисплазиями // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013. Т. 5, № 1S. С. 7–11. doi: 10.14412/2074-2711-2013-2481.
17. Рекомендации экспертного совета по нейрофизиологии Российской Противозэпилептической Лиги по проведению рутинной ЭЭГ // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016. Т. 8, № 4. С. 99–108.

18. Рудакова И.Г., Белова Ю.А., Котов А.С. Фармакорезистентная эпилепсия поддается лечению // Вестник эпилептологии. 2013. № 1. С. 3–7.
19. Фирсов К.В., Амирханян М.Г., Котов А.С. Информативность магнитно-резонансной томографии у взрослых больных с резистентными фокальными эпилепсиями // Клиническая геронтология. 2019. Т. 25, № 7–8. С. 44–47. doi: 10.26347/1607-2499201907-08044-047.
20. Фирсов К.В., Амирханян М.Г., Котов А.С. Пациенты с резистентной фокальной эпилепсией: что влияет на качество жизни? // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019. Т. 11, № 3. С. 233–243.
21. Фирсов К.В., Котов А.С. Наблюдательное исследование информативности рутинной ЭЭГ и ночного ЭЭГ-видеомониторинга у взрослых пациентов с эпилепсией в условиях реальной клинической практики // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019. Т. 11, № 2. С. 153–163. doi: 10.17749/2077-8333.2019.11.2.153-163.
22. Халилов В.С., Холин А.А., Васильев И.Г., Решиков Д.А., Чечиева Э.С., Рогожин Д.В., Кисляков А.Н., Демушкина А.А., Алиханов А.А. Результаты хирургического лечения эпилепсии у детей с опухолями супратенториальной локализации // Детская больница. 2013. № 2 (52). С. 40–45.
23. Холин А.А., Воронкова К.В., Петрухин А.С., Федин А.И. Фокальные черты идиопатических генерализованных эпилепсий и «феномен вторичной фокализации» // Эпилепсия. 2010. № 2. С. 4–7.
24. Barkovich J. Complication begets clarification in classification // Brain. 2013. Vol. 136(Pt. 2). P. 368–373. doi: 10.1093/brain/awt001.
25. Bergey G.K., Morrell M.J., Mizrahi E.M., Goldman A., King-Stephens D., Nair D., Srinivasan S., Jobst B., Gross R.E., Shields D.C., Barkley G., Salanova V., Olejniczak P., Cole A., Cash S.S., Noe K., Wharen R., Worrell G., Murro A.M., Edwards J., Duchowny M., Spencer D., Smith M., Geller E., Gwinn R., Skidmore C., Eisenschenk S., Berg M., Heck C., Van Ness P., Fountain N., Rutecki P., Massey A., O'Donovan C., Labar D., Duckrow R.B., Hirsch L.J., Courtney T., Sun F.T., Seale C.G. Long-term treatment with responsive brain stimulation in adults with refractory partial seizures // Neurology. 2015. Vol. 84(8). P. 810–817. doi: 10.1212/WNL.0000000000001280.
26. Bikson M., Grossman P., Thomas C., Zannou A.L., Jiang J., Adnan T., Mourdoukoutas A.P., Kronberg G., Truong D., Boggio P., Brunoni A.R., Charvet L., Fregni F., Fritsch B., Gillick B., Hamilton R.H., Hampstead B.M., Jankord R., Kirton A., Knotkova H., Liebetanz D., Liu A., Loo C., Nitsche M.A., Reis J., Richardson J.D., Rotenberg A., Turkeltaub P.E., Woods A.J. Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016 // Brain Stimul. 2016. Vol. 9(5). P. 641–661. doi: 10.1016/j.brs.2016.06.004.
27. Blümcke I., Thom M., Aronica E., Armstrong D.D., Bartolomei F., Bernasconi A., Bernasconi N., Bien C.G., Cendes F., Coras R., Cross J.H., Jacques T.S., Kahane P., Mathern G.W., Miyata H., Moshé S.L., Oz B., Özkara Ç., Perucca E., Sisodiya S., Wiebe S., Spreafico R. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods // Epilepsia. 2013. Vol. 54(7). P. 1315–1329. doi: 10.1111/epi.12220.
28. Brodie M., Schachter S. Fast Facts – Epilepsy. Oxford: Health Press Limited, 2001.
29. Brogna C., Gil Robles S., Duffau H. Brain tumors and epilepsy // Expert Rev. Neurother. 2008. Vol. 8(6). P. 941–955. doi: 10.1586/14737175.8.6.941.
30. Choi J., Kim S.Y., Kim H., Lim B.C., Hwang H., Chae J.H., Kim K.J., Oh S., Kim E.Y., Shin J.S. Serum α -synuclein and IL-1 β are increased and correlated with measures of disease

severity in children with epilepsy: potential prognostic biomarkers // *BMC Neurol.* 2020. Vol. 20(1). P. 85. doi: 10.1186/s12883-020-01662-y.

31. Conte F., Van Paesschen W., Legros B., Depondt C. The Epilepsy Surgery Grading Scale: Validation in an independent population with drug-resistant focal epilepsy // *Epilepsia.* 2019. Vol. 60(8). P. e78–e82. doi: 10.1111/epi.16096.

32. Cooper Y.A., Pianka S.T., Alotaibi N.M., Babayan D., Salavati B., Weil A.G., Ibrahim G.M., Wang A.C., Fallah A. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of drug-resistant epilepsy: A systematic review and individual participant data meta-analysis of real-world evidence // *Epilepsia Open.* 2017. Vol. 3(1). P. 55–65. doi: 10.1002/epi4.12092.

33. de Souza Neves G., Dos Santos Lunardi M., Papini Gabiatti M., Kurrle Rieger Venske D., Ribeiro L.C., Lin K., Dubois Moreira J. Cardiometabolic risk and effectiveness of the modified Atkins Ketogenic Diet for adult patients with pharmaco-resistant epilepsies in a middle-income country // *Epilepsy Res.* 2020. Vol. 160. P. 106280. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2020.106280.

34. de Tisi J., Bell G.S., Peacock J.L., McEvoy A.W., Harkness W.F., Sander J.W., Duncan J.S. The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study // *Lancet.* 2011. Vol. 378(9800). P. 1388–1395. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60890-8.

35. Dixit A.B., Tripathi M., Chandra P.S., Banerjee J. Molecular biomarkers in drug-resistant epilepsy: Facts & possibilities // *Int. J. Surg.* 2016. Vol. 36(Pt. B). P. 483–491. doi: 10.1016/j.ijvsu.2015.08.029.

36. Engel J. Jr, McDermott M.P., Wiebe S., Langfitt J.T., Stern J.M., Dewar S., Sperling M.R., Gardiner L., Erba G., Fried I., Jacobs M., Vinters H.V., Mintzer S., Kieburtz K.; Early Randomized Surgical Epilepsy Trial (ERSET) Study Group. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial // *JAMA.* 2012. Vol. 307(9). P. 922–930. doi: 10.1001/jama.2012.220.

37. Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A., Bogacz A., Cross J.H., Elger C.E., Engel J. Jr, Forsgren L., French J.A., Glynn M., Hesdorffer D.C., Lee B.I., Mathern G.W., Moshé S.L., Perucca E., Scheffer I.E., Tomson T., Watanabe M., Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy // *Epilepsia.* 2014. Vol. 55(4). P. 475–482. doi: 10.1111/epi.12550.

38. Gomez-Ibañez A., McLachlan R.S., Mirsattari S.M., Diosy D.C., Burneo J.G. Prognostic factors in patients with refractory idiopathic generalized epilepsy // *Epilepsy Res.* 2017. Vol. 130. P. 69–73. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2017.01.011.

39. Gschwind M., Seeck M. Transcranial direct-current stimulation as treatment in epilepsy // *Expert Rev. Neurother.* 2016. Vol. 16(12). P. 1427–1441. doi: 10.1080/14737175.2016.1209410.

40. Guerrini R., Sicca F., Parmeggiani L. Epilepsy and malformations of the cerebral cortex // *Epileptic Disord.* 2003. Vol. 5, Suppl. 2. P. S9–S26.

41. Harden C.L., Huff J.S., Schwartz T.H., Dubinsky R.M., Zimmerman R.D., Weinstein S., Foltin J.C., Theodore W.H.; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Reassessment: neuroimaging in the emergency patient presenting with seizure (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology // *Neurology.* 2007. Vol. 69(18). P. 1772–1780. doi: 10.1212/01.wnl.0000285083.25882.0e.

42. Heiniger P., el-Koussy M., Schindler K., Lövlblad K.O., Kiefer C., Oswald H., Wissmeyer M., Mariani L., Donati F., Schroth G., Weder B. Diffusion and perfusion MRI for the localisation of epileptogenic foci in drug-resistant epilepsy // *Neuroradiology.* 2002. Vol. 44(6). P. 475–480. doi: 10.1007/s00234-002-0785-z.

43. Hödl S., Carrette S., Meurs A., Carrette E., Mertens A., Gadeyne S., Goossens L., Dewaele F., Bouckaert C., Dauwe L., Proesmans S., Raedt R., Boon P., Vonck K. Neurophysiological investigations of drug resistant epilepsy patients treated with vagus nerve stimulation to differentiate responders from non-responders // *Eur. J. Neurol.* 2020. Vol. 27(7). P. 1178–1189. doi: 10.1111/ene.14270.
44. Hu W.H., Zhang C., Zhang K., Shao X.Q., Zhang J.G. Hemispheric surgery for refractory epilepsy: a systematic review and meta-analysis with emphasis on seizure predictors and outcomes // *J. Neurosurg.* 2016. Vol. 124(4). P. 952–961. doi: 10.3171/2015.4.JNS14438.
45. Hui A.C., Kwan P., Leung T.W., Soo Y., Mok V.C., Wong L.K. Diagnostic value and safety of long-term video-EEG monitoring // *Hong Kong Med. J.* 2007. Vol. 13(3). P. 228–230.
46. Hupalo M., Wojcik R., Jaskolski D.J. Intracranial video-EEG monitoring in presurgical evaluation of patients with refractory epilepsy // *Neurol. Neurochir. Pol.* 2017. Vol. 51(3). P. 201–207. doi: 10.1016/j.pjnns.2017.02.002.
47. Jiang Y., Mao L., Yan X., Fan M., Wang X., Ding J., Xu D. Investigation of altered microstructure in patients with drug refractory epilepsy using diffusion tensor imaging // *Neuroradiology.* 2017. Vol. 59(6). P. 597–608. doi: 10.1007/s00234-017-1835-x.
48. Josephson C.B., Rosenow F., Al-Shahi Salman R. Intracranial Vascular Malformations and Epilepsy // *Semin. Neurol.* 2015. Vol. 35(3). P. 223–234. doi: 10.1055/s-0035-1552621.
49. Juárez-Martínez E.L., Nissen I.A., Idema S., Velis D.N., Hillebrand A., Stam C.J., van Straaten E.C.W. Virtual localization of the seizure onset zone: Using non-invasive MEG virtual electrodes at stereo-EEG electrode locations in refractory epilepsy patients // *Neuroimage Clin.* 2018. Vol. 19. P. 758–766. doi: 10.1016/j.nicl.2018.06.001.
50. Kanner A.M., Ashman E., Gloss D., Harden C., Bourgeois B., Bautista J.F., Abou-Khalil B., Burakgazi-Dalkilic E., Llanas Park E., Stern J., Hirtz D., Nespeca M., Gidal B., Faught E., French J. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society // *Neurology.* 2018. Vol. 91(2). P. 82–90. doi: 10.1212/WNL.0000000000005756.
51. Kun Y., Zejun D., Jian Z., Feng Z., Changqing L., Xueling Q. Surgical histopathologic findings of 232 Chinese children cases with drug-resistant seizures // *Brain Behav.* 2020. Vol. 10(4). P. e01565. doi: 10.1002/brb3.1565.
52. Kverneland M., Taubøll E., Molteberg E., Veierød M.B., Selmer K.K., Nakken K.O., Iversen P.O. Pharmacokinetic interaction between modified Atkins diet and antiepileptic drugs in adults with drug-resistant epilepsy // *Epilepsia.* 2019. Vol. 60(11). P. 2235–2244. doi: 10.1111/epi.16364.
53. Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A.T., Brodie M.J., Allen Hauser W., Mathern G., Moshé S.L., Perucca E., Wiebe S., French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies // *Epilepsia.* 2010. Vol. 51(6). P. 1069–1077. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x.
54. Kwan P., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 342(5). P. 314–319. doi: 10.1056/NEJM200002033420503.
55. Kwan P., Brodie M.J. Refractory epilepsy: mechanisms and solutions // *Expert Rev. Neurother.* 2006. Vol. 6(3). P. 397–406. doi: 10.1586/14737175.6.3.397.
56. Lang J.D., Grell L., Hage M., Onugoren M.D., Gollwitzer S., Graf W., Schwarz M., Coras R., Blümcke I., Sommer B., Rössler K., Buchfelder M., Schwab S., Stefan H., Hamer H.M. Long-term outcome after epilepsy surgery in older adults // *Seizure.* 2018. Vol. 57. P. 56–62. doi: 10.1016/j.seizure.2018.02.012.

57. Li M.C.H., Cook M.J. Deep brain stimulation for drug-resistant epilepsy // *Epilepsia*. 2018. Vol. 59(2). P. 273–290. doi: 10.1111/epi.13964.
58. Lyra K.P., Chaim K.T., Leite C.C., Park E.J., Andrade C.S., Passarelli V., Valério R.M.F., Jorge C.L., Castro L.H.M., Otaduy M.C.G. Corpus callosum diffusion abnormalities in refractory epilepsy associated with hippocampal sclerosis // *Epilepsy Res*. 2017. Vol. 137. P. 112–118. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2017.09.008.
59. Manzini M.C., Walsh C.A. What disorders of cortical development tell us about the cortex: one plus one does not always make two // *Curr. Opin. Genet. Dev*. 2011. Vol. 21(3). P. 333–339. doi: 10.1016/j.gde.2011.01.006.
60. Menon R.N., Radhakrishnan A., Parameswaran R., Thomas B., Kesavadas C., Abraham M., Vilanilam G., Sarma S.P. Does F-18 FDG-PET substantially alter the surgical decision-making in drug-resistant partial epilepsy? // *Epilepsy Behav*. 2015. Vol. 51. P. 133–139. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.07.004.
61. Orozco-Hernández J.P., Quintero-Moreno J.F., Marín-Medina D.S., Valencia-Vásquez A., Villada H.C., Lizcano A., Martínez J.W. Multivariable prediction model of drug resistance in adult patients with generalized epilepsy from Colombia: A case-control study // *Epilepsy Behav*. 2018. Vol. 88. P. 176–180. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.09.025.
62. Park H.R., Choi S.J., Joo E.Y., Seo D.W., Hong S.B., Lee J.I., Hong S.C., Lee S., Shon Y.M. The Role of Anterior Thalamic Deep Brain Stimulation as an Alternative Therapy in Patients with Previously Failed Vagus Nerve Stimulation for Refractory Epilepsy // *Stereotact. Funct. Neurosurg*. 2019. Vol. 97(3). P. 176–182. doi: 10.1159/000502344.
63. Prasopkokakorn T., Jirasakuldej S., Lakananurak N. Medium-chain triglyceride ketogenic diet is effective for treatment of an adult with super-refractory status epilepticus: a case report and literature review // *Eur. J. Clin. Nutr*. 2019. Vol. 73(12). P. 1594–1597. doi: 10.1038/s41430-019-0471-4.
64. Roy P.L., Ronquillo L.H., Ladino L.D., Tellez-Zenteno J.F. Risk factors associated with drug resistant focal epilepsy in adults: A case control study // *Seizure*. 2019. Vol. 73. P. 46–50. doi: 10.1016/j.seizure.2019.10.020.
65. Salanova V. Deep brain stimulation for epilepsy // *Epilepsy Behav*. 2018. Vol. 88S. P. 21–24. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.06.041.
66. Schmeiser B., Zentner J., Steinhoff B.J., Schulze-Bonhage A., Kogias E., Wendling A.S., Hammen T. Functional hemispherectomy is safe and effective in adult patients with epilepsy // *Epilepsy Behav*. 2017. Vol. 77. P. 19–25. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.09.021.
67. Severino M., Geraldo A.F., Utz N., Tortora D., Pogledic I., Klonowski W., Triulzi F., Arrigoni F., Mankad K., Leventer R.J., Mancini G.M.S., Barkovich J.A., Lequin M.H., Rossi A. Definitions and classification of malformations of cortical development: practical guidelines // *Brain*. 2020. Vol. 143(10). P. 2874–2894. doi: 10.1093/brain/awaa174.
68. Sharma P., Seeck M., Beniczky S. Accuracy of Interictal and Ictal Electric and Magnetic Source Imaging: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Front. Neurol*. 2019. Vol. 10. P. 1250. doi: 10.3389/fneur.2019.01250.
69. Stefanatou M., Gatzonis S., Peskostas A., Paraskevas G., Koutroumanidis M. Drug-responsive versus drug-refractory mesial temporal lobe epilepsy: a single-center prospective outcome study // *Postgrad. Med*. 2019. Vol. 131(7). P. 479–485. doi: 10.1080/00325481.2019.1663126.
70. Sun Y., Seneviratne U., Perucca P., Chen Z., Tan M.K., O'Brien T.J., D'Souza W., Kwan P. Generalized polyspike train: An EEG biomarker of drug-resistant idiopathic generalized epilepsy // *Neurology*. 2018. Vol. 91(19). P. e1822–e1830. doi: 10.1212/WNL.0000000000006472.

71. Valentin A., Arunachalam R., Mesquita-Rodrigues A., Garcia Seoane J.J., Richardson M.P., Mills K.R., Alarcon G. Late EEG responses triggered by transcranial magnetic stimulation (TMS) in the evaluation of focal epilepsy // *Epilepsia*. 2008. Vol. 49(3). P. 470–480. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01418.x.
72. Victoroff J. DSM-III-R psychiatric diagnoses in candidates for epilepsy surgery: lifetime prevalences // *Neuropsychiatry, Neuropsychol. Behav. Neurol.* 1994. Vol. 7(2). P. 87–97.
73. Villanueva V., Codina M., Elices E. Management of epilepsy in oncological patients // *Neurologist*. 2008. Vol. 14(6 Suppl. 1). P. S44–S54. doi: 10.1097/01.nrl.0000340791.53413.f4.
74. Voll A., Hernández-Ronquillo L., Buckley S., Téllez-Zenteno J.F. Predicting drug resistance in adult patients with generalized epilepsy: A case-control study // *Epilepsy Behav.* 2015. Vol. 53. P. 126–130. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.09.027.
75. Wada J. A new method for the determination of the side of cerebral speech dominance. A preliminary report of the intra-carotid injection of sodium amytal in man // *Igaku no Seibutsugaki, Tokyo*. 1949. Vol. 14. P. 221–222.
76. Wiebe S., Blume W.T., Girvin J.P., Eliasziw M.; *Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group*. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 345(5). P. 311–318. doi: 10.1056/NEJM200108023450501.
77. Xue-Ping W., Hai-Jiao W., Li-Na Z., Xu D., Ling L. Risk factors for drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis // *Medicine (Baltimore)*. 2019. Vol. 98(30). P. e16402. doi: 10.1097/MD.00000000000016402.
78. Yang D., Du Q., Huang Z., Li L., Zhang Z., Zhang L., Zhao X., Zhao X., Li T., Lin Y., Wang Y. Transcranial Direct Current Stimulation for Patients With Pharmacoresistant Epileptic Spasms: A Pilot Study // *Front. Neurol.* 2019. Vol. 10. P. 50. doi: 10.3389/fneur.2019.00050.
79. Yang X., Liu Q., Yang Q., Guo J., Guo Y., Mao C., Zhang Y., Dou W. Comparison of seizure outcomes and safety between anterior temporal lobectomy and lobectomy in patients with temporal lobe epilepsy // *Neurol. Res.* 2020. Vol. 42(2). P. 164–169. doi: 10.1080/01616412.2020.1711649.

Контрольные вопросы

Данные вопросы сформулированы не по западному образцу «угадайки» одного правильного ответа из нескольких неправильных, а в соответствии с традициями русской научной школы, когда обучаемый должен на основе усвоенной информации, путем умозаключений прийти к выводам о том, о чем даже не говорилось в лекции. Цель вопросов – не штудирование методички, а призыв к дальнейшему изучению описанной патологии.

1. Какие анамнестические данные позволяют врачу предположить наличие у пациента ФРЭ?
2. Какие основные генетические исследования и исследования биомаркеров необходимо назначать пациенту при подозрении на ФРЭ?
3. При каких клинических предикторах ФРЭ необходимо направлять пациента на высокотехнологические методы исследования?
4. При каких морфологических предикторах ФРЭ необходимо направлять пациента на высокотехнологические методы исследования?
5. Какие предикторы ФРЭ врачу легче всего будет выявить в обыденной практике в отсутствие высокотехнологических методов исследования в его лечебном учреждении?
6. Какие признаки могут указывать на псевдофармакорезистентность?
7. Какие рекомендации по поведению необходимо давать пациенту и его родственникам?

Содержание

Введение	3
Современное определение фармакорезистентной эпилепсии	4
Предикторы наличия фармакорезистентной эпилепсии	4
Генетические предикторы фармакорезистентности	6
Биомаркеры фармакорезистентной эпилепсии	7
Структурные (морфологические) предикторы	8
Онкологические заболевания	8
Пороки развития коры головного мозга	9
Сосудистые мальформации	11
Медиальный височный склероз	12
Клинические предикторы	14
Диагностика фармакорезистентной эпилепсии	15
Неинвазивные нейрофизиологические методы диагностики	19
Рутинная электроэнцефалография	19
Ночной электроэнцефалографический видеомониторинг	20
Магнитоэнцефалография	22
Диагностическая транскраниальная магнитная стимуляция ..	22
Нейропсихологическая оценка	24
Психиатрическая оценка	24
Инвазивные нейрофизиологические методы диагностики	25
Интракраниальная электроэнцефалография	25
Внутрикаротидный амобарбиталовый тест (тест Вады)	28
Методы нейровизуализации	29
Рутинная магнитно-резонансная томография	29
Магнитно-резонансная томография по программе эпилептологического сканирования	30
Функциональная магнитно-резонансная томография	31
Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография .	31
Рентгеновская компьютерная томография	32
Позитронно-эмиссионная томография	33
Однофотонная эмиссионная компьютерная томография	34
Лечение фармакорезистентной эпилепсии	35
Хирургическое лечение при фармакорезистентной эпилепсии ...	35
Резективные операции	36
Функциональные операции	38
Инвазивная нейростимуляция при фармакорезистентной эпилепсии	39

Стимуляция глубинных структур головного мозга	39
Стимуляция блуждающего нерва.	40
Кортикальная ответная стимуляция.	41
Неинвазивная нейростимуляция при фармакорезистентной эпилепсии	42
Транскраниальная магнитная стимуляция.	43
Транскраниальная электрическая стимуляция	43
Чрескожная стимуляция вагуса	44
Диетотерапия при фармакорезистентной эпилепсии	44
Классическая кетогенная диета	45
Кетогенная диета со среднецепочечными триглицеридами.	46
Модифицированная диета Аткинса.	47
Лечение с низким гликемическим индексом.	47
Медикаментозное лечение при фармакорезистентной эпилепсии	48
Практические рекомендации по ведению пациентов с фармакорезистентной эпилепсией	49
Определение ситуации взаимодействия с пациентом	49
Определение наличия или отсутствия эпилепсии	50
Определение наличия негативных ятрогенных факторов	51
Определение наличия негативных носорогенных факторов	51
Определение наличия предикторов фармакорезистентной эпилепсии	52
Определение наличия обычного течения эпилепсии, фармакорезистентности или псевдофармакорезистентности	53
Инструментальная диагностика при обычном течении эпилепсии и псевдофармакорезистентности	53
Инструментальная диагностика при фармакорезистентности	54
Инвазивные методы лечения.	54
Неинвазивные методы лечения	54
Медикаментозное лечение	55
Составление плана лечения	55
Работа с управляемыми и неуправляемыми факторами.	56
Управляемые факторы.	57
Неуправляемые факторы	58
Оценка качества жизни.	59
Заключение.	60
Литература	61
Контрольные вопросы	67

Для заметок

Для заметок

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

Котов Алексей Сергеевич
Фирсов Константин Владимирович

Фармакорезистентная эпилепсия

Учебное пособие

Редактор: Л.Ю. Заранкина
Оригинал-макет: А.В. Васюк

ISBN 978-5-98511-461-4



9 785985 114614 >

Подписано в печать 28.07.2021. Усл. печ. л. 4,1. Авт. л. 3,8. Тираж 200 экз. Заказ № 08/21.

Отпечатано в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, Российская Федерация



МОНИКИ
1775

ISBN 978-5-98511-461-4



9 785985 114614 >