

М.Г. Амирханян • А.С. Котов

Ключевые особенности патоморфоза фокальных эпилепсий

Учебно-методическое пособие

Стресс
Сукцинимиды
Эпилептогенез
Электроэнцефалография
Парциальные приступы
Психические расстройства
Эпилептические синдромы
Фармакорезистентность
Антиэпилептическая терапия
Когнитивные нарушения
Вальпроаты
Ремиссия

Москва • 2019



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

«Утверждаю»
Декан факультета усовершенствования врачей
ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского
д-р мед. наук, профессор О.Ю. Александрова
Протокол заседания ученого совета № 1 от 22.03.2018

М.Г. Амирханян, А.С. Котов

Ключевые особенности патоморфоза фокальных эпилепсий

Учебно-методическое пособие

Москва
2019

В учебно-методическом пособии с современных позиций рассмотрены базовые вопросы эпилептологии, включая классификацию, этиологию, патогенез, клинику, диагностику и лечение различных форм эпилепсии. Особое внимание уделено вопросам патоморфоза фокальных эпилепсий – процесса трансформации клинической (нейрофизиологической, эпидемиологической) картины заболевания под воздействием факторов внешней и внутренней среды. Приведены основные паттерны патоморфоза, освещены их половозрастные особенности.

Пособие предназначено для неврологов, эпилептологов, нейрохирургов, педиатров, терапевтов, анестезиологов, нейрофизиологов, фармакологов, врачей общей практики и представителей других медицинских специальностей, сталкивающихся с пациентами с эпилепсией в своей повседневной практике. Материалы учебно-методического пособия внедрены в педагогическую практику на цикле повышения квалификации «Неврология» (темы 4, 5, 7) кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Авторы:

М.Г. Амирханян – аспирант кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

А.С. Котов – д-р мед. наук, заведующий детским неврологическим отделением по разделу «Наука», профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Рецензенты:

Е.В. Силина – д-р мед. наук, профессор кафедры патологии человека ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России

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

Определение и исторические аспекты эпилепсии

Эпилепсией, согласно современным научным представлениям, принято считать расстройство головного мозга, характеризующееся стойкой предрасположенностью к эпилептическим приступам, а также нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями этого состояния. Эпилептическими приступами называются преходящие клинические проявления патологической избыточной или синхронной нейронной активности головного мозга, которые выражаются нарушением двигательных, чувствительных, вегетативных, мыслительных или психических функций [17].

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

В 2014 г. Международной противоэпилептической лигой (МПЭЛ, International League Against Epilepsy) была опубликована официальная рабочая дефиниция эпилепсии для клинической диагностики, согласно которой эпилепсией является заболевание головного мозга, которое отвечает следующим критериям: а) не менее 2 неспровоцированных (или рефлекторных) эпилептических приступов с интервалом более 24 часов, б) один неспровоцированный (или рефлекторный) приступ с вероятностью повторения, близкой к общему риску рецидива (> 60%) после 2 спонтанных приступов, в последующие 10 лет, в) диагноз эпилептического синдрома.

Историю эпилептологии во временном контексте можно условно разделить на эпоху преимущественно идеалистического представления о природе эпилепсии, начавшуюся на заре развития медицины и продолжавшуюся до XIX в., и эпоху научно обоснованных теорий патогенеза и эволюции заболевания, включающую XIX, XX и начало XXI в. С точки зрения географии за последние 200 лет научный подход был эффективно реализован в работах отечественной, английской, французской, североамериканской школ неврологии, что выдвинуло Россию, Англию, Францию, США и Канаду в группу мировых лидеров по изучению эпилепсии.

Классификация эпилепсии

Эпилептология располагает в своем арсенале двумя взаимодополняющими классификациями. Первая – классификация эпилептических приступов, вторая – классификация эпилепсий. Потребность этого обусловлена тем, что не всегда удастся однозначно сопоставить клинические симптомы эпилепсии и эпилептические синдромы. Знание обеих классификаций необходимо для формулирования точного и полноценного диагноза, отражающего этиопатогенетические и электроклинические особенности течения заболевания. Первая общепризнанная классификация эпилептических приступов была предложена МПЭЛ в 1981 г., а эпилепсий – в 1989 г. В 2001 и 2010 гг. МПЭЛ вносила изменения в существующие классификации, и, наконец, в 2017 г. была принята новейшая редакция классификации эпилепсий и эпилептических приступов.

Однако, несмотря на новые редакции, в мире все еще широко распространена классификация эпилептических приступов от 1981 г., а эпилепсий и эпилептических синдромов – от 1989 г., которые и будут использованы в других разделах данного учебного пособия для удобства восприятия.

При разработке новейшей классификации эпилептических приступов и эпилепсий 2017 г. МПЭЛ руководствовалась принципом создания инструмента, простого в практическом использовании, применимого к любому возрасту, включая новорожденных, понятного специалистам разного профиля, пациентам и их родственникам. Классификация эпилептических приступов разработана в базовом и расширенном вариантах. Согласно ей, приступы в зависимости от начальных проявлений подразделяются на фокальные, генерализованные и приступы с неуточненным дебютом. Фокальные приступы, в свою очередь, подразделяются на приступы без нарушения сознания, соответствующие простым парциальным приступам (ППП), и приступы с нарушением сознания, соответствующие сложным парциальным приступам (СПП) в предыдущей терминологии [32].

Фокальные приступы с нарушением сознания или без такового делятся на приступы с моторным и немоторным дебютом. Эпилептические спазмы, тонические, клонические атонические и миоклонические приступы, которые ранее относились исключительно к генерализованным, согласно новой классификации, могут быть и фокальными. Приступы, соответствующие прежде термину «вторично генерализованный су-

дорожный приступ» (ВГСП), стали называться билатеральными тонико-клоническими приступами с фокальным началом. Генерализованные приступы по клиническим проявлениям разделены на моторные и немоторные. В этот раздел добавили новые типы приступов: абсансы с миоклонией век, миоклонико-атонические и миоклонико-тонико-клонические приступы. В группу немоторных генерализованных приступов (абсансов) внесены миоклонии век, которые являются моторными приступами и могут протекать без абсансов. Основанием для такого решения МПЭЛ была тесная связь между этими приступами.

Характер дебюта (фокальный или генерализованный) в некоторых случаях – при тонико-клонических приступах, эпилептических спазмах и приступах с заторможенностью поведенческих реакций (прекращением двигательной активности) – может не определяться. Приступы также могут быть отнесены к неклассифицируемым, если не имеется достаточной информации для того, чтобы отнести их к определенным категориям.

Классификация эпилептических приступов Международной противоэпилептической лиги (2017 г.):

I. Фокальный дебют (в сознании / сознание нарушено):

1. Моторный дебют:

- автоматизмы;
- атонические;
- клонические;
- гиперкинетические;
- тонические;
- эпилептические спазмы.

2. Немоторный дебют:

- вегетативные;
- заторможенность поведенческих реакций;
- когнитивные;
- эмоциональные;
- сенсорные.

3. Билатеральные тонико-клонические с фокальным дебютом.

II. Генерализованный дебют:

1. Моторные:

- тонико-клонические;
- клонические;
- миоклонические;

- миоклонико-тонико-клонические;
- миоклонико-атонические;
- атонические;
- эпилептические спазмы.

2. Немоторные (абсансы):

- типичные;
- атипичные;
- миоклонические;
- миоклония век.

III. Неуточненный дебют:

1. Моторные:

- тонико-клонические;
- эпилептические спазмы.

2. Немоторные:

- заторможенность поведенческих реакций.

IV. Неклассифицированные приступы.

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

Классификация эпилепсии 2017 г. имеет 3 уровня, и при возможности необходимо устанавливать диагноз на всех уровнях. Дополнительно в диагнозе отражаются этиология и коморбидные нарушения. На первом уровне, в соответствии с классификацией эпилептических приступов 2017 г., определяется тип приступов, на втором – тип эпилепсии. По новой классификации кроме фокальной и генерализованной эпилепсии введены новые типы: комбинированная генерализованная и фокаль-

ная, неуточненная форма [47]. При фокальной эпилепсии наблюдаются моторные и немоторные фокальные приступы с нарушением сознания и без такового, а также билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным началом. На иктальной ЭЭГ выявляется локальная или диффузная активность с локальным дебютом. При генерализованных эпилепсиях отмечаются моторные и немоторные генерализованные приступы, при которых с самого начала регистрируется диффузная эпилептиформная активность на ЭЭГ. При комбинированной генерализованной и фокальной эпилепсии у пациентов отмечаются приступы и с фокальным началом, и генерализованные, например, как при синдромах Драве и Леннокса – Гасто. В случае, когда наличие эпилепсии у пациента не вызывает сомнения, но информации для того, чтобы определить ее тип, недостаточно, используют термин «неуточненная эпилепсия». На третьем уровне, при возможности, определяется форма эпилептических синдромов, которые характеризуются лимитированным возрастом дебюта, наличием особого вида приступа или комбинации приступов, закономерностями их возникновения, специфическими факторами провокации, специфическими изменениями на ЭЭГ, определенным типом наследования и закономерностями течения и прогноза. Примерами могут быть детская абсансная эпилепсия, юношеская миоклоническая эпилепсия, синдром Уэста и др. В зависимости от этиологического фактора эпилепсия может быть структурной, метаболической, иммунной, инфекционной. Эти термины пришли на смену термину «симптоматическая эпилепсия». Кроме них используются термины «генетическая», соответствующая идиопатической форме, и «эпилепсия неизвестной этиологии», соответствующая криптогенной форме в предыдущих классификациях [53]. В дополнение к этому диагноз может отражать коморбидные состояния, которые различаются по типу и тяжести, от незаметных трудностей при обучении до выраженных когнитивных, психических расстройств и социальной дезадаптации. Ранее используемый в отношении эпилепсии термин «доброкачественный» в новой классификации был заменен на «самокупирующийся» и «фармакореактивный». Первая формулировка используется в случаях, когда к определенному возрасту происходит самопроизвольное разрешение синдрома, как, например, при доброкачественной детской эпилепсии с центрально-темпоральными спайками или доброкачественной детской затылочной эпилепсии. Вторая предполагает, что эпилепсия может контролироваться на фоне применения антиэпилептических препаратов (АЭП).

Классификация эпилепсий Международной противоэпилептической лиги (2017 г.):

1) уровень I:

- тип приступов:
 - ✓ фокальные;
 - ✓ генерализованные;
 - ✓ неуточненные;

2) уровень II:

- тип эпилепсии:
 - ✓ фокальная;
 - ✓ генерализованная;
 - ✓ комбинированная;
 - ✓ неуточненная;

3) уровень III:

- эпилептический синдром;

4) этиология: структурная, генетическая, инфекционная, метаболическая, иммунная, неизвестная;

5) коморбидные состояния.

Этиология и патогенез фокальных форм эпилепсии

Эпилептическая система, формирование которой приводит к развитию заболевания, представляет собой динамическую, постепенно усложняющуюся морфофункциональную систему, включающую в себя структурный дефект, образования, активизирующие эпилептический фокус и способствующие генерализации процесса, а также пути распространения патологического разряда. Дебют эпилепсии возникает только после формирования эпилептической системы. Поддержание процессов эпилептогенеза может способствовать трансформации эпилептической системы и изменению клинической картины заболевания. Повреждение головного мозга, которое может носить резидуальный или процессуальный характер, является основной составляющей эпилептической системы при фокальной эпилепсии. В некоторых случаях, например, при криптогенных формах, структурный компонент повреждения может не выявляться современными инструментальными методами исследования, формируя предположение о «вероятно симптоматической» природе эпилепсии. Повреждения головного мозга возникают в результате аномалий развития, гипоксически-ишемических повреждений, фе-

брильных судорог, нейроинфекций, черепно-мозговой травмы, дегенеративных и сосудистых поражений мозга. Нельзя исключить роль генетических факторов в развитии фокальных эпилепсий, поскольку заболевание возникает не у всех людей с типичным повреждением головного мозга. Генетические мутации могут приводить к дефектам в структуре ионных каналов, при которых нарушается транспорт ионов через клеточную мембрану. Это, в свою очередь, приводит к нарушению процессов торможения и возбуждения в нейронах, а также возникновению предрасположенности к генерации патологической электрической активности, которая в сочетании с повреждением головного мозга повышает риск развития эпилепсии. После дебюта отсутствие контроля над приступами, в том числе по причине наличия факторов провокации, приводит к углублению процессов эпилептогенеза по механизму киндлинга. Предполагается, что под воздействием эпилептических приступов происходит стимулирование функциональной и морфологической перестройки эпилептической системы (нейронных сетей, ГАМК-ергических нейротрансмиттерных систем и др.), своего рода индуцированный эпилептическими приступами эпилептогенез. Таким образом, для развития эпилепсии необходимо формирование многокомпонентной эпилептической системы и срыв компенсаторных механизмов, регулирующих процессы торможения и возбуждения в нейронах коры головного мозга.

Лечение эпилепсии

Консервативная терапия с применением АЭП на данный момент признается основным методом лечения пациентов с эпилепсией. Можно отметить высокую эффективность препаратов, если они назначены своевременно и с учетом основных принципов рациональной фармакотерапии [9]. Прежде чем приступать к лечению, необходимо убедиться в достоверности диагноза эпилепсии, используя весь арсенал имеющихся методов диагностики. При подтверждении диагноза терапия должна быть начата незамедлительно, поскольку каждый новый приступ поддерживает процессы эпилептогенеза, укрепляет эпилептическую систему, повышает вероятность формирования резистентного течения. Кроме того, тяжелые типы приступов (тонико-клонический приступ, СПП, ВГСП) с нарушением сознания могут приводить к травмам и декомпенсации сопутствующих соматических заболеваний. Риск развития фармакорезистентности возрастает при высокой частоте приступов

в дебюте и неэффективности стартовой терапии. Именно поэтому терапия АЭП должна быть максимально рациональной и адекватной с самого начала заболевания. Эффективность второй и последующих попыток терапии кратно снижается. При назначении АЭП необходимо руководствоваться индивидуальным подходом, что максимально обезопасит пациента от негативного влияния препаратов, поскольку в большинстве случаев предполагается многолетний их прием. Терапия, как правило, назначается после неспровоцированных приступов. В случае если пациент перенес один приступ, необходимо убедиться в его эпилептической природе и оценить риск повторения в будущем. Высокий риск отмечается в случае наличия неврологического дефицита, психических расстройств, наследственной отягощенности, эпилептиформных изменений на ЭЭГ, структурных эпилептогенных изменений в головном мозге [4].

Основные АЭП разделены на три группы – старые, базовые, новые. Такое разделение отражает лишь историю создания АЭП в хронологическом контексте, но не определяет безусловную целесообразность применения препаратов в том или ином случае по принципу «новые лучше старых». По многим параметрам новое поколение препаратов действительно превосходит предыдущие, однако нельзя не учитывать в ряде случаев эффективность на протяжении ряда десятилетий зарекомендовавших себя базовых АЭП. Предпочтительно в каждом конкретном случае оценить эффективность и переносимость препаратов, а также социально-экономические факторы, которые, к сожалению, на данный момент нередко определяют степень комплаентности пациентов. К старым АЭП относятся барбитураты (фенобарбитал, бензобарбитал, примидон) и гидантоины (фенитоин). Применение их в настоящий момент ограничено из-за большого количества побочных эффектов, развития привыкания, сложностей при попытке «ухода» от них с риском развития «феномена отдачи», особенно при применении барбитуратов. Эти препараты были синтезированы с 1912 по 1960 г. и относятся к АЭП первого поколения. К базовым препаратам, или препаратам второго поколения относят вальпроаты, карбамазепин, сукцинимиды (этосуксимид). Данные АЭП признаются препаратами выбора, золотым стандартом терапии идиопатической генерализованной эпилепсии (вальпроаты, сукцинимиды) и фокальной эпилепсии у взрослых (карбамазепин) [7]. Этосуксимид является высокоэффективным средством лечения типичных абсансов при детской абсансной

эпилепсии. Препараты третьего поколения (окскарбазепин, ламотриджин, топирамат, леветирацетам, лакосамид, перампанел и др.) выгодно отличаются своим профилем переносимости и в ряде случаев не уступают по эффективности базовым препаратам [19]. В связи с этим некоторые из них можно использовать как АЭП первой линии, если по каким-то причинам применение базовых препаратов нежелательно. Отдельно от этих трех групп АЭП необходимо выделить еще одну группу препаратов – бензодиазепины (диазепам, лоразепам, нитразепам, мидазолам, клоназепам, клобазам), часть из которых не представлены в России (клобазам) или представлены не во всех лекарственных формах (Мидазолам гель – форма в шприц-тюбике для трансбуккального применения при купировании эпилептического синдрома). Бензодиазепины применяются в urgentных ситуациях – при профилактике и лечении эпилептического синдрома, кластерном или серийном течении приступов. Для постоянного применения данные препараты, как правило, не используются или используются только в режиме политерапии, в качестве дополнения к основным АЭП.

Патоморфоз фокальных форм эпилепсии

Патоморфоз – процесс трансформации клинической (нейрофизиологической, эпидемиологической) картины заболевания под воздействием факторов внешней и внутренней среды. Этот процесс может быть обусловлен естественной эволюцией заболевания, например, в результате генетических мутаций (при этом изменения отличаются стойкостью, а причины их возникновения не всегда удается выявить), или развиваться под влиянием искусственных факторов среды, в числе которых, к примеру, фармакотерапия. Во втором случае патоморфоз является индуцированным, генетически не закрепленным и менее стойким, что не исключает обратное развитие признаков заболевания после прекращения действия индуцирующих факторов [16]. Процесс может быть положительно и отрицательно направленным. Положительный патоморфоз характеризуется тенденцией к развитию защитно-компенсаторных механизмов организма, способствующих сглаживанию или редукции проявлений заболевания, при отрицательном наблюдается обратная картина. При эпилепсии двумя крайними, диаметрально противоположными состояниями, характеризующими положительный и отрицательный патоморфоз, признаются 100% контроль над приступами при сохранении высокого качества жизни и фармакорезистентное

течение заболевания с низким качеством жизни. Эволюция клинической картины фокальных форм эпилепсии, возникающая в результате воздействия факторов внешней и внутренней среды – «двигателей патоморфоза», может затрагивать все периоды течения заболевания: приступ, постприступный и межприступный период. Знание и изучение патоморфоза эпилепсии, закономерностей, определяющих течение процесса, способность идентифицировать факторы влияния и определить их роль в том или ином случае позволяют предвидеть варианты трансформации картины заболевания и своевременно провести профилактику или коррекцию возникших нежелательных тенденций [5].

Факторы патоморфоза

Любые причины, обладающие достаточным потенциалом, способным изменить течение эпилепсии в том или ином направлении, являются факторами патоморфоза – «двигателями» эволюционных изменений картины заболевания. Часто их можно выявить и проследить с самого дебюта заболевания. К основным из них при эпилепсии относятся: диагностика, антиэпилептическая терапия, провокаторы приступов, инициальное повреждение головного мозга, коморбидные нарушения, сопутствующая соматическая патология и связанная с ней комедикация, некомплаентность, социально-экономические условия жизни популяции и др. Следует учитывать, что роль и степень влияния некоторых факторов на течение эпилепсии может меняться в зависимости от пола и возраста пациентов [23].

Диагностика и антиэпилептическая терапия

Достоверная и своевременная диагностика эпилепсии – залог эффективности лечения. Имеется обратная зависимость между количеством эпилептических приступов, которые пациент перенес до начала лечения, и успехом терапии. Недостаточная информированность о проявлениях эпилепсии среди населения и специалистов является первой причиной поздней диагностики заболевания. Некоторых вводят в заблуждение нормальные результаты рутинной ЭЭГ, которые могут отмечаться более чем у 50% пациентов с фокальной эпилепсией. Информация о возрасте дебюта и «приступе дебюта» может помочь в дифференциальной диагностике между эпилептическими синдромами и, что особенно важно, в выборе терапии для генерализованных и фокальных форм. В связи с этим важную роль приобретает подробный сбор анамнеза до возник-

новения первого приступа. Кроме стартовой диагностики важное значение имеет мониторинг эволюции заболевания. При любом, особенно отрицательном, патоморфозе необходимо максимально точно определить время начала и выраженность изменений, причинно-следственную связь этого с каким-либо фактором, необходимость коррекции возникших трансформаций. Например, обнаружение на ЭЭГ феномена вторичной билатеральной синхронизации после назначения блокаторов натриевых каналов может объяснить причину аггравации приступов. Если данный феномен обнаружен до назначения АЭП, при планировании терапии от этой группы препаратов рекомендуется отказаться. Лабораторная диагностика функции органов и систем позволяет выбрать препарат терапии, в дальнейшем определять его роль в возникновении тех или иных нарушений и нивелировать побочные эффекты. Важная роль в этом отводится и лекарственному мониторингу самого АЭП в плазме крови.

Фармакотерапия считается ведущим фактором патоморфоза эпилепсии. С одной стороны, она предоставляет большие возможности для обеспечения контроля над приступами, с другой – может быть источником формирования отрицательных тенденций в клинической и нейрофизиологической картине заболевания. Основная цель фармакотерапии и один из наиболее благоприятных вариантов патоморфоза – достижение 100% контроля над приступами в режиме стартовой монотерапии при отсутствии побочных эффектов. Достижению такого результата, кроме случаев истинной фармакорезистентности, может помешать ряд причин, связанных с нерациональным применением АЭП на старте лечения и в последующем. К ним относятся: назначение АЭП без учета формы эпилепсии и типа приступа, назначение АЭП не первой линии, длительное применение препаратов в низких, не терапевтических дозах, применение режима политерапии на старте лечения, игнорирование правил титрования АЭП, нарушение принципов рациональной политерапии и замены одного АЭП на другой (в том числе оригинального АЭП на дженериковый аналог), назначение АЭП без учета преморбидного статуса и возможных побочных эффектов, несвоевременная отмена лечения. В связи с тем, что прогностически значимым является ответ на стартовую терапию, а с каждой новой схемой лечения эффективность еекратно снижается, важно исключить вышеизложенные ошибки. Назначение АЭП без учета потенциальных побочных эффектов может затруднить достижение терапевтических дозировок

с последующей необходимостью отмены или замены препарата, потерей времени и «потенциала» стартовой терапии. Монотерапия имеет ряд преимуществ перед политерапией, к которым относятся низкий риск и прогнозируемость побочных эффектов, отсутствие межлекарственных взаимодействий, более высокие показатели комплаентности и низкая стоимость. При политерапии нередко возникают трудности в оценке эффективности и переносимости каждого отдельно взятого АЭП, повышаются риски, связанные с тератогенными свойствами препаратов. Агравация приступов как результат фармакотерапии может существенно утяжелить течение заболевания или стать причиной срыва ремиссии. Для повышения качества контроля над приступами и предотвращения декомпенсации сопутствующих заболеваний необходимо исключить или минимизировать последствия лекарственных взаимодействий как в группе АЭП, так и с препаратами других групп. Нерациональное использование АЭП служит одной из основных причин активного течения эпилепсии, при этом персистирование приступов индуцирует эпилептогенез и способствует формированию фармакорезистентного течения в будущем. При рациональном использовании АЭП, наоборот, в большинстве случаев отмечается положительный патоморфоз заболевания, характеризующийся достижением клинической (оптимально – электроклинической) ремиссии, сохранением высокого качества жизни и социальной адаптации, отсутствием побочных эффектов.

Провокаторы приступов

К провокаторам приступов относят события, имеющие непосредственное отношение и временную связь с возникшим приступом, которые могут рассматриваться пациентом в качестве возможной причины его возникновения. Это могут быть различные экзо- и эндогенные факторы, способствующие временному снижению порога возбудимости нервных клеток головного мозга, входящие в группу индуцирующих факторов, или рефлекторные специфические стимулы в рамках рефлекторных эпилепсий, которые обладают высокой специфичностью и входят в группу триггерных факторов. До 90% пациентов с криптогенной и симптоматической формами фокальной эпилепсии указывают на наличие одного или более факторов, повышающих вероятность возникновения эпилептических приступов [13]. К наиболее распространенным индуцирующим факторам относятся стресс, депривация сна,

физическая активность, прием алкоголя, некомплаентность, замена оригинальных АЭП на аналоги, прием препаратов, снижающих порог возбудимости нервных клеток, наркоз, метаболические расстройства, гипервентиляция, высокая температура тела, гормональные нарушения, менструация, беременность и роды.

Стресс – один из основных факторов провокации при любой форме эпилепсии. По данным ряда авторов, он отмечается в 30–60% случаев заболевания. Несколько чаще его отмечают пациенты женского пола и больные мезиальной височной эпилепсией (МВЭ). При МВЭ страдают структуры головного мозга, в норме отвечающие за эмоции, поэтому в этой группе о провоцирующем влиянии стресса могут упоминать до 80% пациентов. Эмоциональные нарушения индуцируют другие факторы провокации: недосыпание, употребление алкоголя, некомплаентность, гипервентиляцию.

Следующим по частоте упоминания провокатором приступов является депривация сна. Наиболее чувствительны к ней пациенты с идиопатическими формами эпилепсии, особенно с ювенильной миоклонической эпилепсией. При других формах заболевания роль данного фактора неоднозначна, а ведущей причиной становятся гиперактивность, употребление алкоголя или стимуляторов, стресс, которые сопутствуют и способствуют депривации сна. Недосыпание одинаково часто оказывает отрицательное влияние на течение заболевания и у мужчин, и у женщин. Депривация сна рекомендуется перед проведением ЭЭГ для повышения информативности последней, поскольку способствует активации эпилептиформной активности, чаще у пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией [45]. Влияние чрезмерной физической активности, сопровождающейся усталостью, определяется возникающим метаболическим ацидозом и снижением рН, что, в свою очередь, снижает порог возбуждения нервных клеток и может сочетаться с появлением эпилептиформной активности на ЭЭГ. Вместе с тем отмечен положительный эффект от аэробных нагрузок, которые включают защитные компенсаторные механизмы, нивелирующие патологическую биоэлектрическую активность головного мозга.

Употребление алкоголя служит серьезным препятствием для установления контроля над приступами. Эпилептические приступы, как правило, возникают в период снижения его концентрации в крови, в то время как в высокой, но не чрезмерной концентрации алкоголь обладает противосудорожными свойствами. Прием алкоголя может сопрово-

ждаться некомплаентностью, депривацией сна, стрессом, гиперактивностью, которые потенцируют комплексный нежелательный провоцирующий эффект.

Некомплаентность при приеме АЭП отмечается в анамнезе примерно у 60% пациентов с эпилепсией. Женщины реже, чем мужчины, нарушают врачебные рекомендации. Наиболее резкий провоцирующий эффект наблюдается при самостоятельной отмене АЭП, в особенности если препарат принимался в терапевтических дозах и на этом фоне отмечалась ремиссия. Практически во всех случаях при этом будет отмечаться срыв ремиссии с возобновлением эпилептических приступов, а также более тяжелое течение заболевания, нередко с развитием эпилептического статуса. Выраженность последствий от резкой отмены препарата зависит от формы эпилептического синдрома, типа эпилептических приступов, тяжести течения заболевания до установления ремиссии, наличия других провоцирующих факторов. Нередко пациенты игнорируют врачебные рекомендации и длительно принимают низкие дозы АЭП с целью «не навредить себе». Иногда пациенты принимают АЭП только в тех случаях, когда отмечаются эпилептические приступы. Все это не способствует достижению контроля над эпилептическими приступами и запускает механизмы формирования фармакорезистентности. Часто у пациентов возникают сложности с пониманием принципа титрации препарата, времени и кратности его приема. Исходя из этого можно отметить, что в основе вышеизложенных вариантов некомплаентного поведения заложена недостаточная информированность пациентов о природе заболевания и методах рациональной фармакотерапии. Причиной некомплаентности могут стать сопутствующие когнитивные и психические нарушения [12]. Возможность повышения информированности пациентов и коррекции коморбидных нарушений ставит некомплаентность в ряд потенциально курабельных факторов провокации.

Замена оригинальных АЭП на дженериковые аналоги может вызвать срыв ремиссии, учащение эпилептических приступов, утяжеление течения заболевания, иногда с развитием эпилептического статуса. Происходит это в связи с тем, что дженериковые аналоги на практике не показывают сопоставимой клинической эффективности и переносимости по сравнению с оригинальными АЭП. Нередко на фоне замены на аналоги (до 50% в случае топирамата и леветирацетама) возникают еще и побочные эффекты, не наблюдаемые ранее при приеме оригинальных АЭП. Нерациональная (быстрая или одномоментная) замена

оригинального препарата на дженериковый аналог может способствовать ухудшению контроля над приступами и формированию фармако-резистентного течения. Большое количество исследований, связанных с применением дженериковых аналогов при лечении эпилепсии, свидетельствуют о недопустимости таких методов. Наиболее чувствительными при этом являются пациенты в ремиссии. После срыва только у 30% удается достичь повторного контроля над приступами. При этом нередко для достижения повторного успеха возникает необходимость приема более высоких доз АЭП и перехода на политерапию.

Прием сопутствующей терапии у пациентов с эпилепсией может привести к срыву ремиссии и учащению эпилептических приступов. Необходимо учитывать про- и антиконвульсивные свойства лекарственных препаратов, не относящихся к группе АЭП. Снижать «порог приступов» могут некоторые антидепрессанты, нейролептики, стимуляторы центральной нервной системы, ноотропы, симпатомиметики, анальгетики, средства для наркоза (энфлуран), гипогликемические, гормональные, антигистаминные препараты, цитостатики, антибиотики. Высокой проконвульсивной активностью обладают бронходилататоры (аминофиллин, теofilлин, аминофиллин) [51].

Проведение оперативных вмешательств сопряжено с применением наркоза, который в ряде случаев может провоцировать приступы. Дополнительно к этому пациенты по разным причинам в данный период самостоятельно прекращают прием АЭП. Для снижения риска провокации приступов во время и после оперативного вмешательства рекомендуется соблюдать стандартный режим приема АЭП и не использовать средства для наркоза, обладающие эпилептогенным потенциалом, к примеру, энфлуран.

Механизм провокации приступов при гипервентиляции связан с респираторным алкалозом, приводящим к спазму сосудов головного мозга, что, в свою очередь, ведет к кислородному голоданию мозговой ткани и снижению уровня глюкозы в ней. Гипервентиляция широко применяется при проведении ЭЭГ-исследования для снижения «порога приступов» и повышения выявляемости эпилептиформной активности. Некоторые приступы, например, типичные абсансы при идиопатической генерализованной эпилепсии, легко провоцируются глубоким, учащенным дыханием.

Высокая температура тела, сопровождающаяся лихорадкой, может провоцировать у детей младшего возраста фебрильные приступы. В со-

ответствии с классификацией эпилепсий и эпилептических синдромов МПЭЛ от 2001 г., состояния при фебрильных приступах не требуют обязательного установления диагноза «эпилепсия». У взрослых в рамках существующих форм эпилепсии гипертермия нередко отмечается как провокатор приступов. Это связано с тем, что она способствует повышению активности печеночных ферментов и усиленному метаболизму ряда АЭП.

Гормональные нарушения при эндокринных заболеваниях или физиологические изменения гормонального фона у женщин во время менструации, беременности, после родов могут спровоцировать дебют, учащение приступов или срыв ремиссии. Нередко дебют эпилепсии у девушек отмечается в пубертатном периоде, с началом установления менструального цикла. Может также формироваться катамениальная форма течения заболевания, когда более 75% приступов происходят в период за 3 дня до и 4 дня после менструации, но чаще встречается течение эпилепсии, напоминающее катамениальное, когда приступы отмечаются в любое время, но частота их выше в перименструальном периоде. Количество таких пациентов среди женщин может достигать 30% и более. Беременность и послеродовой период характеризуются колебаниями эстрогена (проконвульсанта) и прогестерона (антиконвульсанта), а также ускорением общего метаболизма, прибавкой массы тела. Все это влияет на концентрацию АЭП в плазме крови. Иногда женщины в период беременности отмечают улучшение вплоть до полной ремиссии, даже на фоне самостоятельной отмены препаратов [15]. Такое временное улучшение формируется под влиянием гормонов-антиконвульсантов, но поскольку их уровень может колебаться, беременным рекомендуется принимать АЭП, если это показано, для снижения риска возникновения эпилептических приступов и осложнений, связанных с ними. При назначении или коррекции терапии необходимо учитывать возможный тератогенный и другие побочные эффекты АЭП.

Кроме вышеперечисленного, триггерными факторами могут выступать зрительная стимуляция, мыслительная деятельность, автоматические движения (печатание на машинке), прием пищи, музыка, физические нагрузки, сенсорная стимуляция (прикосновение), чтение, горячая вода, резкий звук или другой резкий стимул. Приступы, возникающие под влиянием триггерных факторов, называются рефлекторными и входят в структуру рефлекторных эпилепсий. По классификации

МПЭЛ 2001 г., наличие данного типа приступов у пациента не требует обязательного установления диагноза «эпилепсия» [24].

Инициальное повреждение головного мозга

Повреждение, которое характеризуется структурным и функциональным дефектом головного мозга и может впоследствии приводить к развитию эпилепсии, называется инициальным повреждением. Термин применим к тем повреждениям, которые часто сопровождаются неврологической симптоматикой, способны включать механизмы эпилептогенеза, а в перспективе – вызывать дебют заболевания. Инициальное повреждение может быть результатом травматических, сосудистых, опухолевых, демиелинизирующих процессов в головном мозге, нейроинфекций, интоксикаций, эпилептического статуса, аномалий развития головного мозга, состояний, вызывающих гипоксию и ишемию мозговой ткани, фебрильные судороги. Вероятность развития эпилепсии, ее течение и прогноз определяются характером повреждения и возрастом пациента, в котором оно возникло. Высокий риск отмечается при гипоксически-ишемических перинатальных повреждениях, фебрильных судорогах, черепно-мозговых травмах (ЧМТ) со структурным дефектом, нейроинфекциях в анамнезе и существенно более низкий – у взрослых пациентов после ишемических повреждений. Так, до 70% случаев эпилепсии детского возраста может быть обусловлено гипоксически-ишемическими повреждениями, в то время как в группе людей, перенесших ишемический инсульт, заболевание развивается примерно у 4% [1]. После ЧМТ вероятность дебюта эпилепсии зависит от тяжести повреждения и доходит до 45%. Наиболее благоприятным течением характеризуются повреждения, полученные в среднем детском возрасте, что может быть связано с пиком созревания и наибольшими компенсаторными возможностями нервной системы в этот период. От момента инициального повреждения до развития симптомов эпилепсии проходит определенное время, которое обозначается термином «латентный период». Длительность такого периода зависит от характера повреждения и возраста пациента, в котором оно отмечалось. Наиболее короткий латентный период наблюдается при сосудистых ишемических поражениях у взрослых – до 1 года и нейроинфекциях – от 1 до 6 лет. При энцефалитах латентный период короче (около 1 года), чем при менингитах (около 6 лет). Средняя продолжительность латентного периода (около 6 лет) отмечается при ЧМТ. Длительный латентный период (около

10 лет и более) наблюдается после гипоксически-ишемических повреждений и фебрильных судорог. В большинстве случаев отмечается обратная зависимость между длительностью латентного периода и возрастом пациента на момент получения повреждения.

Инициальное повреждение может приводить к вторичному повреждению медиальных височных структур с развитием симптомов, характерных для МВЭ. При ЧМТ потеря нейронов в гиппокампе происходит в результате как прямого воздействия травмы, так и возникающей гипоксии и ишемии. К атрофии гиппокампа приводит персистирование приступов, обусловленное любым из типов инициального повреждения, в том числе и экстратемпоральной локализации. В большинстве случаев структурные повреждения головного мозга, служащие результатом инициального повреждения, можно выявить при нейровизуализации. При этом необходимо дифференцировать их от неэпилептогенных дефектов, которые не могут быть причиной развития эпилепсии. К таким дефектам относятся кисты прозрачной перегородки, гидроцефалия, аденома гипофиза, структурные дефекты мозжечка. Высокоэпилептогенными повреждениями являются кортикальные дисплазии, гиппокампальный склероз, арахноидальные кисты полюса височной доли, ганглиомы кортикальной пластинки, изменения при синдроме Штурге – Вебера, энцефалите Расмуссена, туберозном склерозе. К условно эпилептогенным можно отнести кисты головного мозга, аномалии развития мозолистого тела, посттравматические кистозно-глиозные изменения, ангиомы, опухоли, дисциркуляторные и дисметаболические энцефалопатии, токсические лейкопатии, структурные изменения головного мозга при рассеянном склерозе [28]. Динамические изменения структурного дефекта головного мозга могут приводить к трансформации клинической картины эпилепсии. При этом в случае атрофии гиппокампа, роста опухолей, эволюции посттравматических и поствоспалительных кистозно-глиозных изменений, прогрессирования демиелинизирующих заболеваний чаще всего отмечается отрицательный патоморфоз в виде учащения и утяжеления приступов. Своевременная и адекватная терапия заболеваний, которые сопровождаются структурным дефектом, в ряде случаев способствует обратному развитию и/или редукции симптомов эпилепсии.

Комплаентность

Нарушение рекомендаций врача – одна из основных, а иногда единственная причина неудовлетворительного контроля над приступами.

В целом идентифицировано более 250 различных факторов, сложное взаимодействие которых обуславливает некомплаентность пациентов. С течением времени может меняться их конфигурация, поэтому необходимо проводить регулярный мониторинг и своевременную профилактику некомплаентности. Высокие показатели приверженности улучшают контроль над приступами, снижают риски осложнений и способствуют благоприятному течению заболевания. Факторы некомплаентности принято разделять на 4 группы: связанные с пациентом, терапией, врачом и внешней средой [43]. Пол и уровень образования пациентов из-за противоречивости данных литературы не считаются факторами, определяющими приверженность. Однако согласно результатам нашего исследования, женщины отличались лучшими показателями комплаентности, а высокий уровень образования позволял лучше понимать рекомендации и снижал вероятность их непреднамеренного нарушения после посещения врача. В условиях отсутствия поддержки со стороны семьи наиболее некомплаентны юные и пожилые пациенты: первые – в силу образа жизни, в котором ограничения, самоконтроль и посещения врача не являются приоритетными, вторые по причине коморбидных когнитивных нарушений. Поддержка со стороны семьи, а также благополучное семейное положение, напротив, благоприятно сказываются на комплаентности. К предикторам низкой приверженности можно отнести вредные привычки, психические и психологические нарушения, отсутствие мотивации и веры в терапию.

Быстрый подбор эффективной терапии «на старте» позволяет рассчитывать на высокие показатели приверженности. Частые изменения схемы лечения в течение первых месяцев ассоциируются с некомплаентностью. По результатам одного исследования, в группе, где в течение первых 6 месяцев с момента дебюта изменение схемы терапии проводилось однократно, некомплаентность в последующем отмечалась у 7% против 25% среди тех, кому терапия менялась дважды. Достоверно снижается приверженность при применении сложных схем терапии. Кратность приема препаратов и их количество обратно пропорциональны показателям комплаентности. При однократном приеме АЭП в течение суток комплаентными были до 90% пациентов, при четырехкратном – 39%. Несколько препаратов в схеме терапии вызывают опасения у больных по поводу ее безопасности и вероятности возникновения побочных эффектов, а также повышают стоимость лечения [41].

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

Условия жизни популяции оказывают влияние на течение эпилепсии на всех этапах ее развития. К факторам внешней среды, затрудняющим выполнение врачебных рекомендаций, относятся недостаточное обеспечение АЭП и труднодоступность специализированной медицинской помощи. Благоприятный экономический статус страны и проживающего в ней населения позволяет своевременно диагностировать заболевание и обеспечить пациентов необходимыми АЭП. Доступность здравоохранения дает пациентам возможность получения рекомендаций в течение всего периода наблюдения. При этом мероприятия, направленные на повышение информированности о природе заболевания, методах ее диагностики и лечения, создают благоприятные условия для контроля эпилепсии, повышения социальной адаптации и качества жизни пациентов. Качество жизни определяется возможностью пациента вести активный образ жизни, учиться, трудоустраиваться, создавать семью, свободно общаться с людьми на фоне отсутствия когнитивных и психических нарушений и побочных эффектов от антиэпилептической терапии [11].

Основные паттерны патоморфоза фокальных эпилепсий

Клинические трансформации эпилептических приступов

Эволюция эпилептических приступов в рамках эпилепсии характеризуется возникновением новых типов, изменением тяжести проявлений (моторных и немоторных), изменением частоты, «миграцией» приступов во времени суток и др. Индукторами трансформаций могут быть терапия и побочные эффекты АЭП, провокаторы приступов, структурные изменения головного мозга [16]. Варианты трансформации присту-

пов, свидетельствующие о прогрессировании заболевания, являются отрицательными. К позитивным трансформациям относят те изменения, которые приводят к улучшению состояния пациентов. Эволюция клинической картины эпилептических приступов влияет на качество жизни пациентов и может быть критерием эффективности терапии [3].

Обследование взрослых пациентов с фокальной эпилепсией часто выявляет у них в анамнезе не один, а несколько типов приступов. Как правило, это ППП, СПП и ВГСП. Возникновение новых типов приступов может быть с изменением их количества, когда к имеющимся типам присоединяются новые, и без изменения, когда один тип приступа трансформируется в другой. Последнее наблюдается примерно в 15% случаев. Выявление точного количества типов приступов в клинической картине на настоящий момент и в анамнезе, определение последовательности их появления, исчезновения или видоизменения, соотнесение изменений с действием факторов среды позволяют оценить направленность эволюции заболевания, эффективность лечебных мероприятий, проводимых в прошлом и настоящем, а также своевременно планировать профилактику нежелательных тенденций. В ряде случаев детальный опрос пациентов позволяет подвергнуть коррекции дату дебюта приступов, тип «приступа дебюта», что может существенным образом повысить достоверность диагноза эпилептического синдрома или, наоборот, повлиять на его пересмотр. У большинства пациентов с криптогенной и симптоматической фокальной эпилепсией выявляются 2 и более из вышеперечисленных типов приступов. Один тип приступов у больных с резистентным течением отмечается примерно в 30% случаев, при этом у женщин число таких наблюдений в среднем на 20% больше. Нет строгой очередности их появления в клинической картине, однако то, к какому типу относится «приступ дебюта», определяет роль того или иного фактора, способного изменить течение заболевания. К примеру, дебют фокальной эпилепсии с ППП или легких СПП часто коррелирует с несвоевременной диагностикой заболевания. Типична ситуация, когда у пациента заболевание начинается с изолированной ауры, затрагивающей вегетативную (восходящие эпилептические ощущения и др.), психическую (*deja vu*, *jamais vu* и др.), чувствительную сферу (парестезии, болевые ощущения), или приступов, проявляющихся, к примеру, кратковременными отключениями сознания с остановкой двигательной деятельности, которые не сразу идентифицируются им как эпилептические. Чаще всего это происходит по причине существующих у населе-

ния стереотипов об «истинных эпилептических приступах», к которым они обычно относят только ГСП/ВГСП, в связи с чем обращение к врачу не рассматривается или же не дает должного эффекта из-за «сбоя» профессиональной диагностики. Лишь около трети пациентов в дебюте обладают достаточной информированностью о процессах, происходящих в организме в связи с началом заболевания, и адекватной тактике дальнейших действий. В других случаях пациент, своевременно получивший от специалиста информацию об эпилептической природе пароксизмов, не желает признавать диагноз в виду их «легкого» течения, обращается к смежным специалистам за уточнениями, откладывает прием рекомендованных АЭП. Потеря времени способствует беспрепятственному формированию и укреплению эпилептической системы. Более чем у половины пациентов в этих условиях наблюдается отрицательный патоморфоз заболевания, характеризующийся присоединением новых, более тяжелых СПП и ВГСП и учащением общего количества приступов [3]. Время, необходимое для подобного рода трансформаций, переменчиво. Ускорить присоединение тяжелых приступов к легким могут все без исключения провокаторы приступов, описанные выше: эволюция структурных изменений головного мозга, прием лекарственных средств, не относящихся к АЭП, в особенности ноотропов, нередко назначенных как раз для лечения «неидентифицированных» пароксизмов у пациента. В случаях, когда заболевание дебютирует с ВГСП или тяжелых СПП, с длительным отключением сознания, выраженными полиморфными автоматизмами, вегетативными и двигательными нарушениями, диагноз заболевания, как правило, ставится своевременно и терапия АЭП не отвергается пациентом. Этим отчасти можно объяснить более благоприятный прогноз у пациентов с изолированными ВГСП. Изолированное течение ВГСП чаще встречается у мужчин, а также в случаях олигоэпилепсии (73%) – течения заболевания с редкими (1 раз в год и реже) приступами [10].

С момента начала лечения антиэпилептическая терапия становится ведущим фактором, определяющим направление патоморфоза заболевания. Идеальным является вариант, при котором за короткое время достигается контроль над приступами (иногда сразу после приема первых доз препарата), вне зависимости от количественных и качественных характеристик первоначальной клинической картины. Но чаще всего даже при высокой эффективности АЭП в этот отрезок времени можно наблюдать различные трансформации, характеризующие по-

ложительный патоморфоз заболевания [16]. Следует добавить, что не всегда появление новых типов приступов или их видоизменение свидетельствуют о неблагоприятном течении эпилепсии. К примеру, если в результате терапии к изолированным ВГСП присоединились СПП или ППП при достоверном снижении или сохранении первоначальной частоты приступов, этот вариант патоморфоза расценивается как благоприятный, поскольку часть тяжелых приступов не реализовалась или трансформировалась в легкие. Вариант эволюции, при котором общая частота приступов увеличивается после присоединения новых типов, следует расценивать как отрицательный, в ряде случаев он может быть результатом аггравации эпилепсии АЭП. Благоприятным вариантом патоморфоза является трансформация ВГСП или СПП с аурой или без таковой в изолированную ауру. В некоторых случаях достижение данного эффекта является максимально возможным, но при этом удовлетворительно оценивается пациентом. Повышение качества жизни в этих случаях обусловлено исчезновением из клинической картины приступов с нарушением сознания. Возникновение и/или удлинение фокального начала «молниеносно» протекающих ВГСП с их трансформацией в приступы с аурой, как правило, служит результатом терапии, хотя и может наблюдаться у пациентов, не начавших лечение. Независимо от причины эта тенденция считается положительной для пациента, поскольку позволяет предчувствовать приступ и снизить риск травматизации. Нередко у пациентов меняется тяжесть моторных и немоторных проявлений, а также продолжительность имеющихся приступов. К примеру, ВГСП в дебюте заболевания могут проявляться тонико-клоническими приступами без прикусывания языка и урикации длительностью до 2 минут. В результате отрицательного патоморфоза на фоне отсутствия терапии приступы могут дополняться этими симптомами и становиться продолжительнее. При этом большая выраженность моторных проявлений приводит к прикусу языка, а усиление глубины нарушения сознания – к урикации, которая возникает в фазу расслабления по окончании приступа. В случаях со СПП можно наблюдать разнообразные проявления отрицательного патоморфоза в виде присоединения автоматизмов, вегетативных, психических, сенсорных симптомов, которых не было в структуре приступов до этого. Примером могут быть пациенты с короткими диалептическими приступами. Первоначально проявления приступа у них ограничиваются нарушением сознания, остановкой двигательной активности, устремлением

взора в одну точку, гипомимией. В последующем клиническая картина может расширяться за счет присоединения ороалиментарных автоматизмов, слюнотечения и увеличения продолжительности приступа [25]. Изменению тяжести приступов может способствовать возникновение тенденции к распространению патологического возбуждения на соседние области головного мозга. Так, ВГСП лобного происхождения при распространении возбуждения на височную область приобретает черты височных приступов с автоматизмами и более длительным постприступным периодом. Применение АЭП позволяет в большинстве случаев дать обратное развитие вышеизложенным вариантам отрицательного патоморфоза. На его смену приходят тенденции к устранению полиморфизма, смягчению и дальнейшему регрессу клинических проявлений.

Развитие эпилептического приступа возможно в любое время суток, но в большинстве случаев они проявляются в состоянии бодрствования. Вместе с тем у части пациентов не исключена ситуация «миграции приступов» во времени суток, когда дневные приступы трансформируются в ночные или дополняются ими. Аналогично этому, ночные приступы могут со временем дополняться дневными или замещаться ими. Существенные изменения времени проявления приступов с момента дебюта отмечаются примерно у 20% пациентов. Вероятность подобной эволюции клинической картины у женщин на 30% выше, чем у мужчин. В половине случаев трансформация характеризуется присоединением дневных приступов к ночным. Прогнозирование и профилактика такого развития событий – задача трудновыполнимая, но актуальная, поскольку при появлении дневных приступов возникает резкое снижение качества жизни и социальная дезадаптация. Проявляется это усилением тревоги, трудностями при организации учебного процесса, трудоустройстве и общении с людьми. Кроме того, наличие тяжелых ВГСП в структуре дневных приступов повышает риск травматизации. «Миграция приступов» во времени суток может быть результатом аггравации, нерациональной коррекции терапии, действия провокаторов, в числе которых стресс, депривация сна, физическое переутомление, гормональные нарушения у женщин. В некоторых случаях присоединение дневных приступов к ночным отмечается после перенесенного эпилептического статуса. Причина этого, вероятно, в выраженном повреждении головного мозга в результате статусного течения приступов и, как следствие, в трансформации эпилептической системы. Пациенты с присоединившимися дневными приступами в анамнезе имеют схожие

характерные особенности. Среди них склонность к серийному течению ночных приступов, наличие 2 и более типов приступов, резистентное течение эпилепсии с отсутствием даже минимальных «периодов тишины», височная или лобная локализация очага, верифицированная на ЭЭГ. Следует добавить, что формирование склонности к серийному и статусному течению также служит проявлением отрицательного патоморфоза [37].

Таким образом, изучение характера трансформации клинической картины эпилептических приступов позволяет оценить течение эпилепсии, эффективность проводимой терапии, выявить факторы отрицательного патоморфоза заболевания и провести своевременную коррекцию нежелательных тенденций для улучшения прогноза и повышения качества жизни [38].

Формирование стойких когнитивных и психических расстройств

Когнитивные и психические нарушения – неврологические дисфункции, которые могут отмечаться не только во время приступа и в постприступном периоде, но и перманентно, проявляясь в течение всего межприступного интервала. По данным отечественной и зарубежной литературы, до 55% пациентов с активным течением фокальной эпилепсии страдают данными нарушениями. Когнитивные и психические нарушения могут быть обусловлены как самим заболеванием, так и его лечением, а степень их выраженности коррелирует с показателями качества жизни и социальной адаптации. Формирование данных нарушений ассоциируется с генетическими аномалиями, ранним дебютом, высокой частотой приступов, лобной или височной локализацией очага, наличием в клинической картине сложных парциальных и вторично-генерализованных приступов, относящихся к тяжелым типам пароксизмов, интериктальной эпилептиформной активностью на ЭЭГ, структурными изменениями на магнитно-резонансной томограмме (МРТ), в особенности посттравматического характера, применением АЭП с выраженным подавляющим влиянием на когнитивную и психическую сферу. В ряде случаев когнитивные и психические нарушения предшествуют дебюту заболевания и могут прогрессировать по мере его развития. Нарушения когнитивной сферы могут быть глобальными и многофункциональными или в виде выпадения отдельных функциональных доменов, например, памяти или внимания. Специфические нарушения памяти могут быть обусловлены определенной локализа-

цией очага, как, например, при МВЭ с гиппокампальным склерозом. Выраженные когнитивные расстройства характерны и для лобной эпилепсии, они проявляются нарушением абстрактного мышления, программирования действий, принятия решений и выработки стратегий поведения. С приемом некоторых АЭП, например, топирамата, связан феномен «когнитивного торможения», характеризующийся снижением скорости мыслительных процессов [18]. В 8% случаев отмечаются психические нарушения, обусловленные синдромом насильственной нормализации, или синдромом Ландольта. Для него характерно возникновение психоза на фоне резкого уменьшения/прекращения приступов, связанного с успешным применением АЭП. Первый такой случай был описан в отношении этосуксимида в 1968 г. Решающим фактором в развитии синдрома Ландольта является не выбор АЭП, а выраженность и высокая скорость развития положительного эффекта у пациентов, имеющих предрасположенность к развитию психических нарушений. Часто приходится прибегать к замене АЭП, например, на вальпроаты, прием которых практически никогда не сопровождается такими нарушениями.

Большинство АЭП влияют на когнитивную и психическую сферу, однако эффект может быть как отрицательным, так и положительным. Риск развития когнитивных и психических нарушений выше при применении АЭП, влияющих на рецепторы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) (барбитураты, бензодиазепины). Прием барбитуратов может приводить к развитию агрессии, приступов гнева, оппозиционного поведения, некомплаентности и депрессии. Из препаратов третьего поколения когнитивные нарушения могут быть вызваны приемом топирамата, особенно у пациентов пожилого возраста. Такой препарат, как ламотриджин, напротив, улучшает когнитивные функции и настроение пациентов, так как обладает серотонинергическими свойствами. С целью снижения риска развития когнитивных и психических нарушений необходимо принять ряд мер превентивного характера. Среди них ранняя диагностика эпилептических энцефалопатий у детей, ранний контроль над приступами, назначение АЭП с учетом возможных побочных эффектов, раннее хирургическое лечение фармакорезистентных пациентов [26].

Распространенность тревожных расстройств среди пациентов с эпилепсией составляет более 25%, что в 2 раза больше, чем в популяции. Ощущение тревоги усиливает непредсказуемость возникновения приступов, особенно тех, которые сопровождаются нарушением созна-

ния. Преиктальные симптомы тревоги возникают за несколько часов или суток до приступа и могут сочетаться с другими продромальными явлениями. Выраженность тревоги по мере приближения приступа может нарастать. Во время приступа с психической аурой в 60% случаев отмечается иктальный страх, который характерен для приступов, исходящих из амигдалы, гиппокампа и цингулярной извилины доминантного полушария. Эпизоды иктального страха и паники длятся менее 30 секунд, что отличает их от более продолжительных панических атак. В некоторых случаях в течение 3–4 дней могут отмечаться постприступные тревожные симптомы, которые проявляются агорафобией, обсессивно-компульсивными нарушениями, генерализованной тревогой. В межприступном периоде у пациентов с эпилепсией отмечаются генерализованные тревожные расстройства, панические атаки, фобии, обсессивно-компульсивные расстройства. Механизмы развития тревоги у пациентов с эпилепсией можно разделить на три группы: психосоциальные (связанные со стигматизацией), эндогенные (нейроанатомические, нейрохимические, нейрофизиологические и функциональные нарушения, связанные с приступами) и ятрогенные (связанные с побочными эффектами АЭП и осложнениями после хирургического лечения). К предикторам развития тревожных нарушений относятся отсутствие контроля над приступами, тяжесть и частота приступов [8]. С тревогой ассоциируются формы эпилепсии, при которых в приступ вовлекаются медиальные отделы височной и лобной доли, и лимбические структуры, в которых при эпилепсии возникают нейроанатомические изменения. Важная роль в патогенезе тревоги отводится нарушениям нейротрансмиссии и изменению уровня ГАМК, норадреналина, серотонина, гормонов гипоталамо-гипофизарной оси. Тревожность может быть следствием начала приема «анксиогенных» АЭП (леветирацетам, этосуксимид, топирамат, фенитоин) или прекращения приема препаратов с анксиолитическими свойствами (барбитураты, бензодиазепины, вальпроаты, габапентин, прегабалин). Резкая отмена барбитуратов и бензодиазепинов сопровождается «эффектом отдачи», который характеризуется появлением выраженной тревоги и учащением приступов. До 65% пациентов с тревогой отмечают коморбидные депрессивные нарушения. При этом до 100% пациентов с депрессией отмечают у себя симптомы тревоги. В этом контексте можно отметить, что эпилепсия – это в большей степени «болезнь тревоги», чем «болезнь депрессии», хотя роль депрессивных нарушений у пациентов не стоит

недооценивать. Уменьшение выраженности одного из этих состояний благоприятно отражается на течении другого.

Депрессия представляет собой психическое расстройство, характеризующееся патологически сниженным настроением (гипотимией). Ее распространенность среди пациентов с эпилепсией при неудовлетворительном контроле над приступами достигает до 55% и более [34]. В случае если депрессия первична, она служит фактором риска в отношении дебюта эпилепсии, поскольку эти заболевания имеют общие патогенетические механизмы. В преиктальном периоде, за несколько часов или суток до приступа, может отмечаться снижение настроения в сочетании с другими продромальными явлениями. При наличии у пациентов эпилептических приступов с сохранным сознанием в момент приступа может отмечаться снижение настроения, чувство равнодушия, чувство вины, раздражительность, которые наблюдаются и далее в постприступном периоде. Симптомы депрессии наиболее выражены в межприступном периоде и проявляются снижением настроения в течение 2 недель и более, утратой прежних интересов и/или способности испытывать удовольствие, снижением энергичности, активности и повышенной утомляемостью. К дополнительным симптомам относятся снижение способности к концентрации внимания, снижение самооценки, нарушения сна, снижение аппетита. Патогенетические механизмы развития депрессии включают нарушение метаболизма трансмиттеров (серотонина, норадреналина, допамина, ГАМК, глутамата) в центральной нервной системе, атрофические изменения височных и лобных долей, структурные изменения в медиальных височных областях, височной, префронтальной, орбитофронтальной и медиафронтальной коре, таламусе и базальных ганглиях. При этом по данным функциональной нейровизуализации определяются функциональные расстройства в височных и лобных долях, характеризующиеся нарушением связывания серотонина с рецепторами в медиальных структурах, ядре шва, таламусе и поясной извилине. Чаще всего депрессия развивается у пациентов с височной и лобной локализацией очага. К депрессии могут привести диагноз «эпилепсия», стигматизация, связанная с наличием диагноза, необходимость изменения образа жизни, социальные ограничения. Используемые при лечении эпилепсии АЭП (топирамат, зонисамид, левитирацетам, фенобарбитал) могут вызвать возникновение депрессивных симптомов. Дефицит фолиевой кислоты может способствовать развитию когнитивных и депрессивных нарушений [40].

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

Когнитивные и психические нарушения тесно переплетаются с одним из «краеугольных камней» успеха терапии – комплаентностью. Отмечено, что данные нарушения могут существенно снижать приверженность пациентов к выполнению рекомендаций врача. Это соответствующим образом отражается на качестве контроля над приступами, что может привести к еще большей дестабилизации в когнитивной и психической сфере [29]. Повторные визиты к врачу, рациональное уменьшение кратности приема АЭП, полноценная информированность пациентов и родственников о заболевании позволяют повысить комплаентность и качество терапии.

Когнитивные и психические нарушения – один из основных факторов снижения качества жизни больных. Необходимо их активное выявление и коррекция у пациентов с эпилепсией. В целях профилактики данных нарушений обязательна своевременная диагностика и адекватная стартовая терапия эпилепсии с быстрым установлением контроля над приступами, а также устранение специфических побочных эффектов АЭП.

Ремиссия и рецидив приступов

Достижение ремиссии является несомненным успехом и главной целью антиэпилептической терапии. Однако благоприятное течение заболевания на этапе ремиссии тесно связано с другим процессом – риском развития рецидива приступов. Периоды ремиссии с последующим рецидивом в анамнезе пациентов встречаются часто и связаны с так называемой нетерминальной ремиссией – временным прекращением приступов. В литературе описаны десятки причин, приводящих к возобновлению приступов и факторов неблагоприятного течения заболевания, повышающих риск рецидива. К эндогенным причинам относятся пубертат, беременность, менопауза, эндокринные нарушения, к экзогенным – некомплаентность, провокация приступов (депривация сна, стресс и др.), сопутствующая патология, комедикация. Необоснованная

отмена или снижение дозы АЭП, замена оригинальных препаратов на дженерики, а также развитие толерантности к препарату – наиболее частые причины срыва ремиссии. Возобновление адекватного лечения после нарушения схемы терапии позволяет добиться ремиссии только в 30–60% случаев. Частота рецидивов, связанных с прекращением приема препарата, даже после пятилетней медикаментозной ремиссии, составляет в среднем 34%, в некоторых случаях возрастая до 70% [10]. Нередко причина отмены терапии связана с побочными эффектами АЭП, их тератогенными свойствами, стоимостью и доступностью препаратов. Для принятия решения о целесообразности отмены АЭП или коррекции лечения пациентам с длительной ремиссией необходимо учитывать ряд факторов, которые повышают риск рецидива в будущем. К ним относятся парциальный характер приступов, наличие провокаторов, эпилептиформные изменения на ЭЭГ, структурные изменения головного мозга, очаговые неврологические симптомы.

Возобновление приступов может быть обусловлено развитием толерантности к АЭП. Фармакокинетические механизмы возникновения этого феномена обусловлены изменениями в распределении и метаболизме препарата, фармакодинамические – адаптацией клеток-мишеней в результате изменения молекулярной структуры натриевых каналов под воздействием АЭП или собственно эпилептогенеза. При этом утрачивается тормозное влияние препаратов на эти каналы. Ряд авторов приводят данные о перекрестной толерантности при применении препаратов с похожим механизмом действия, однако это не всегда является правилом, как, например, в случае с фенитоином и карбамазепином, в то же время использование АЭП с разным механизмом действия не всегда исключает развитие этого феномена, что можно наблюдать на примере леветирацетама и карбамазепина [44]. С развитием толерантности к препаратам, возможно, связан и феномен «медового месяца», наблюдаемый при фармакорезистентных формах эпилепсии. Суть феномена заключается в том, что в ответ на новый препарат, введенный в схему лечения, отмечается кратковременный положительный эффект, как правило, длящийся около 1–3 месяцев. После этого периода показатели частоты и тяжести приступов возвращаются на прежние уровни (пациенты данной группы изначально имеют высокую частоту приступов). Феномен «медового месяца» может наблюдаться у пациентов с эпилепсией вне зависимости от этиологии заболевания и типа повреждения головного мозга и развивается после повторных схем тера-

пии. «Медовый месяц» может отмечаться на фоне приема любых АЭП. Его констатация у пациентов с изначально высокой частотой приступов служит прогностически значимым фактором в связи с тем, что у большинства из них в дальнейшем развиваются рефрактерные приступы.

В ряде случаев отмечается спонтанное возникновение ремиссии с последующим рецидивом. По мнению пациентов, основной причиной рецидива в таких случаях являются внешние провокаторы. Несмотря на желание больных объяснить возникновение приступов ятрогенными факторами, как правило, и спонтанная ремиссия, и последующий рецидив являются особенностями течения заболевания. Рецидив после длительной спонтанной ремиссии – типичная особенность течения МВЭ с гиппокампальным склерозом и фебрильными приступами в анамнезе. Фебрильные приступы раннего детского возраста самостоятельно проходят к 3–5 годам. После длительного периода ремиссии заболевание «дебютирует» вновь в подростковом и юношеском возрасте (11–20 лет) и проявляется уже афебрильными приступами в рамках МВЭ с гиппокампальным склерозом. Дебют афебрильных приступов характерен и для первых двух лет жизни, но не типичен для среднего детского возраста (5–10 лет). МВЭ с гиппокампальным склерозом в большинстве случаев отличается резистентным течением. Достичь ремиссии у таких пациентов удастся лишь в 30% случаев [2]. Неоднократные рецидивы служат проявлением неблагоприятного патоморфоза эпилепсии и ассоциируются с высокой вероятностью развития фармакорезистентного течения. Данные ЭЭГ и нейровизуализации у пациентов с рецидивом приступов часто не коррелируют с возможностью повторной ремиссии при возобновлении адекватной терапии. Приоритетными факторами в этом случае выступают форма эпилепсии и характер ее течения.

Феномен аггравации эпилепсии

Аггравация эпилепсии – парадоксальный эффект, суть которого заключается в возможности утяжеления течения эпилепсии, потери контроля над приступами, вплоть до развития эпилептического статуса, и появления новых типов приступов в результате применения АЭП. Связь между учащением приступов и приемом противосудорожных средств была установлена еще в 60-х гг. XX в. Аггравация приступов при лечении эпилепсии описана и у детей, и у взрослых, и чаще наблюдается у пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией. Схожесть клинических симптомов при аггравации с возможными проявлениями

патоморфоза заболевания может привести к ошибочной оценке эффективности терапии. Своевременное распознавание данного феномена позволяет не допустить наращивания АЭП с аггравирующим действием или отмены потенциально эффективного препарата. Важно также уметь дифференцировать аггравацию от других состояний, утяжеляющих течение эпилепсии. В пользу аггравации говорит учащение, утяжеление, видоизменение эпилептических приступов после приема или увеличения дозы АЭП, а также обратимость побочных реакций при снижении или отмене препарата. Однако необходимо избегать гипердиагностики феномена. Учащение и утяжеление приступов может быть связано со спонтанным изменением течения заболевания, проявлением синдрома отмены препарата при его замене на другой, провокацией приступов, формированием фармакорезистентности, прогрессированием эпилепсии в результате эволюции структурных изменений головного мозга. Методами диагностики и мониторинга нежелательных побочных реакций, к которым относят и аггравацию, являются: постоянный и полноценный контроль лекарственного анамнеза, установление связи между нежелательными побочными реакциями и приемом АЭП, лабораторное исследование с определением концентрации АЭП в плазме крови, ЭЭГ, клинико-неврологический осмотр в динамике. Стоит отметить, что аггравация может отмечаться и при нормальном уровне плазменной концентрации препарата. Для оценки достоверности связи между приемом АЭП и возникновением нежелательных побочных реакций можно использовать шкалу Наранжо (таблица).

Вероятность аггравации выше у пациентов с фокальными формами эпилепсии лобной локализации при наличии феномена вторичной билатеральной синхронизации, верифицированного с помощью ЭЭГ. В группе риска находятся и пациенты с нераспознанными идиопатическими формами эпилепсии при наличии миоклонических приступов и абсансов, которым в качестве антиэпилептической терапии назначен карбамазепин. К дополнительным предикторам аггравации относятся женский пол, наличие нескольких типов приступов, высокая исходная частота приступов, политерапия, быстрое введение препарата в схему лечения, аггравация в анамнезе. Потенциально аггравирующим эффектом может обладать любой препарат, но чаще всего в практике врача помимо карбамазепина этот феномен можно наблюдать при применении фенитоина, габапентина, вигабатрина, ламотриджина, фенобарбитала, топирамата.

Шкала Наранжо (шкала оценки достоверности связи между приемом антиэпилептических препаратов и нежелательными побочными реакциями)

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

НПР – нежелательные побочные реакции

По данным отечественной и мировой литературы, частота встречаемости феномена аггравации варьирует от 2–3% при использовании бензодиазепинов и вальпроатов до 10% при применении барбитуратов и топирамата. Аггравация по типу парадоксальной интоксикации служит результатом неспецифической реакции организма на передозировку АЭП и может быть нивелирована снижением дозы или отменой «лишнего препарата» [20]. Данный тип аггравации может ассоциироваться с другими симптомами интоксикации, включая нарушения сознания, сердечного ритма, галлюцинации, хореоформные гиперкинезы, миоклонии и атаксии. Иногда, как в случае с зонисамидом, аггравирующий эффект может возникнуть при повышении дозы в рамках рекомендованной схемы титрации, после установления полного контроля над

приступами. В этих случаях рекомендуется снизить дозу до эффективной, но не обладающей аггравирующим потенциалом.

Селективная аггравация обусловлена специфическими фармакодинамическими эффектами АЭП, приводящими к утяжелению течения определенных форм эпилепсии при одновременном положительном эффекте в отношении других форм. Такой вид аггравации более характерен для АЭП с одним механизмом действия (карбамазепин, фенитоин, габапентин, тиагабин, вигабатрин), в то время как препараты с комплексным механизмом действия редко вызывают развитие данного феномена. Одно из первых описаний в литературе такого типа аггравации связано с развитием статуса тонических приступов, спровоцированного введением бензодиазепинов у пациента с синдромом Леннокса – Гасто [48]. Классический пример селективной аггравации можно наблюдать при применении карбамазепина. С высокой степенью вероятности препарат аггравировал абсансы при идиопатических генерализованных эпилепсиях, но в то же время высокоэффективен при фокальных приступах в рамках фокальных эпилепсий. При невозможности дифференцировать приступы и форму эпилепсии рекомендовано назначать препараты с широким спектром действия (вальпроаты, левитирацетам).

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

Формирование фармакорезистентности

В 25–30% случаев, а при некоторых формах эпилепсии и чаще, терапия не позволяет достичь эффективного контроля над приступами. Формируется резистентное течение заболевания, обусловленное нечувствительностью приступов к АЭП. Фармакорезистентность эпилепсии – мультифакторный феномен, в основе которого лежат генетические и приобретенные механизмы. Говорить о резистентности можно в том случае, когда отсутствует эффект после двух попыток монотерапии одним из препаратов первого ряда в максимально переносимых дозировках или политерапии в виде комбинации двух базовых АЭП или базового АЭП с препаратом 3-го поколения (леветирацетам, ламотриджин, топирамат). По мнению ряда авторов, резистентными считаются при-

ступы, не поддающиеся контролю после применения трех АЭП в моно- или комбинированной терапии. Вывод о резистентности к конкретному АЭП можно сделать, если он применялся в соответствии с формой эпилепсии и типом приступов и назначался с учетом правил рациональной моно- или политерапии. Важным аспектом проблемы является ее гипердиагностика, которая влечет за собой отказ от поиска эффективного лечения в случаях, когда фактически еще не исчерпаны возможности установления контроля над приступами с помощью АЭП. Для исключения подобной ситуации необходима достоверная верификация фармакорезистентности на основе ее классификации и знаний о факторах, способствующих формированию ложных выводов. Различают абсолютную, относительную и псевдофармакорезистентность. Абсолютная фармакорезистентность констатируется в отсутствие эффекта от применения рациональных схем терапии в соответствии с вышеизложенным определением. При относительной удается достичь частичного, но значимого успеха, улучшающего качество жизни пациента, при неполном контроле над приступами. В этом случае улучшение состояния обусловлено уменьшением частоты приступов или элиминацией тяжелых приступов, что существенным образом повышает возможности социальной адаптации пациента. Псевдофармакорезистентность обусловлена не отсутствием чувствительности приступов к АЭП, а внешними и внутренними причинами, служащими следствием дефекта первичной диагностики, нерациональной стартовой и последующей терапии, нежелательных парадоксальных эффектов (аггравация) препаратов, метаболизма АЭП в организме, некомплаентности [28]. Соматический статус пациента, влияющий на метаболизм препаратов, коморбидные нарушения, прием лекарственных средств других групп могут существенным образом препятствовать работе АЭП, создавая ложное впечатление о его неэффективности. В связи с этим необходимо в максимальной степени исключить влияние ятрогенных факторов, обуславливающих резистентное течение. Это поможет избежать гипердиагностики фармакорезистентности.

Формирование фармакорезистентности – наиболее отрицательный вариант патоморфоза эпилепсии. К предикторам развития рефрактерного течения у взрослых относятся высокая частота в дебюте и фокальный характер приступов, комбинация фокальных и ВГСП, склонность к серийному и статусному течению, неэффективность стартовой терапии, полиморфная фокальная и мультифокальная активность на ЭЭГ,

склонность к вторичной билатеральной синхронизации, анатомо-электrokлиническая корреляция очага эпилепсии, высокоэпилептогенные изменения на МРТ (склероз гиппокампа, фокальные кортикальные дисплазии), выраженные изменения по данным функциональной МРТ у пациентов с дебютом в возрасте 12–20 лет. Отмечено, что риск развития резистентного течения минимален при дебюте эпилепсии в возрасте от 3 до 12 лет.

Дополнительные факторы, способствующие формированию фармакорезистентного течения, включают дефект первичной диагностики, несвоевременное начало лечения, нерациональную стартовую и последующую терапию, некомплаентность, коморбидные когнитивные и психические нарушения. Своевременное установление контроля над приступами, во многом зависимое от вышеперечисленных факторов, продиктовано необходимостью прервать развитие фармакорезистентности по одному из его основных механизмов – киндингу, при котором под воздействием эпилептических приступов происходит морфологическая и функциональная перестройка ГАМК-ергических нейротрансмиттерных систем с формированием патологических систем с aberrантным функционированием, своего рода индуцированный эпилептическими приступами приобретенный эпилептогенез [6].

Нарушение принципов рациональной фармакотерапии – одна из основных причин невозможности контроля над приступами или рецидива после установления ремиссии. Среди ошибок терапии, способствующих формированию резистентного течения, можно отметить применение препаратов в низких дозах, назначение без учета формы эпилепсии и типа приступов, использование препаратов не первой линии в качестве стартовой терапии, нерациональную отмену АЭП или замену оригинальных препаратов на аналоги, нерациональные комбинации препаратов, назначение без учета возможных побочных эффектов и сопутствующей патологии, применение препаратов с потенциалом аггравации. Отдельно следует отметить роль дженериковых аналогов АЭП в формировании фармакорезистентности в связи с их широким распространением. Замена оригинального препарата на дженерик связана с высоким риском срыва ремиссии или учащения и утяжеления имеющихся приступов, после чего не всегда удается повторно вернуть контроль над течением заболевания. Чаще других отрицательный эффект такой коррекции в нашем исследовании наблюдался при замене на аналоги оригинальных препаратов топирамата, ламотридин-

жина, вальпроевой кислоты, что согласуется с данными отечественной и зарубежной литературы. Основной причиной применения дженериковых аналогов является экономическая целесообразность, но, на наш взгляд, к этому вопросу нужно подходить более избирательно. Не во всех случаях экономия на препарате действительно снижает стоимость терапии, поскольку срыв ремиссии в конечном счете может привести к еще большим потерям для системы здравоохранения. В некоторых случаях применение аналогов на старте терапии эффективнее, чем их применение в последующем, в качестве замены оригинальному препарату, а в целом эффективность их в стартовой монотерапии сопоставима с оригиналом. По нашим наблюдениям, это можно отметить, к примеру, в отношении леветирацетама. Оригинальный топирамат, напротив, на данный момент предпочтительнее для стартовой терапии, чем его дженерики, а переход на них в последующем часто ведет к ухудшению течения эпилепсии [21, 22]. В связи с вышеизложенным рекомендуется индивидуальный подход при решении вопроса о замене оригинального АЭП на дженериковый аналог.

Важным фактором успеха терапии и профилактики развития фармакорезистентности признается комплаентность пациентов. Одной из основных причин некомплаентности, по нашим наблюдениям, является недостаточная осведомленность пациента о своем заболевании. В связи с этим они иногда не признают эпилептическую природу своих переживаний, не знают о факторах провокации, а те, кто принимает АЭП, часто не имеют представления о правилах их приема. Именно поэтому важный вклад в стабилизацию состояния пациента можно внести, повысив его грамотность в вопросах, касающихся эпилепсии [31].

Половые и возрастные особенности патоморфоза фокальной эпилепсии

Течение эпилепсии у женщин и круг проблем, которые могут возникнуть в разные возрастные периоды, определяются главным образом влиянием заболевания на репродуктивную функцию. С этих позиций выделяют следующие периоды жизни женщины: детство, период полового созревания, половая зрелость, климактерический и постклимактерический периоды. Актуальность имеют ряд вопросов, связанных с нарушениями менструального цикла, катамениальной зависимостью эпилепсии, дебютом приступов с менархе, беременностью, родами, лактацией, контрацепцией, сексуальными нарушениями, течением заболе-

вания в пери- и постменопаузу. Репродуктивная функция женщин регулируется структурами гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, активность которой оказывает влияние на течение эпилепсии и эпилептогенез. В гипоталамусе синтезируется гонадотропин-рилизинг-гормон, регулирующий секрецию гипофизом гонадотропных гормонов (фолликулостимулирующий гормон, лютеинизирующий гормон), которые, в свою очередь, отвечают за выработку половых гормонов эстрогена (проконвульсанта) и прогестерона (антиконвульсанта). Чем выше соотношение эстроген/прогестерон, тем выше риск провокации и частота приступов. Гиперэстрогемия может потенцировать структурные и функциональные изменения в нейронах гиппокампа, трансформируя клетки в эпилептогенные. В свою очередь, сами эпилептические приступы нарушают секрецию гонадотропных гормонов и вызывают нарушения репродуктивной функции.

Дебют и течение фокальной эпилепсии в детстве, до начала полового созревания, у представителей обоих полов существенно не различаются. У таких пациентов рекомендуется добиться наступления ремиссии до пубертата. Это обосновано тем, что пубертат, особенно у женщин, характеризуется выраженными колебаниями гормонов, обладающих проэпилептогенными свойствами. Повышение уровня эстрогенов в этот период часто утяжеляет течение активной эпилепсии. По тем же причинам в это время не рекомендуется отменять терапию у пациенток, находящихся в длительной ремиссии [35]. Почти в половине случаев дебют эпилепсии у женщин отмечается в возрасте 10–18 лет, у большинства из них он совпадает с менархе, которое в норме приходится на период 12–14 лет и служит фактором риска дебюта эпилепсии. Если приступы отмечались до этого, с приходом менархе они могут учащаться и утяжеляться, поэтому терапия, назначенная в детстве, нередко требует пересмотра. Начало эпилепсии в этот период не влияет в последующем на частоту приступов и их тяжесть, но может быть фактором риска развития катамениальной эпилепсии, которая характеризуется тесной временной связью между приступами и менструацией и может отличаться резистентным течением. При этой форме до 75% приступов отмечаются в перименструальный период [39]. В чистом виде катамениальная эпилепсия встречается реже и характеризуется появлением приступов только в период за 3 дня до, во время и в течение 4 дней после менструации. В случае отсутствия эффекта от терапии улучшение при катамениальных формах может наступить с менопаузой.

Эпилептические приступы, как уже было отмечено, нарушают выработку гонадотропных гормонов. В сочетании с некоторыми АЭП этот эффект может суммироваться и приводить к менструальным нарушениям, которые в 44% случаев ассоциируются с избыточным весом, снижением фертильности, структурными аномалиями яичников и бесплодием, риск которого у женщин с височной эпилепсией в 8 раз выше, чем в популяции. Нередко достижение ремиссии приводит к нормализации менструального цикла. Гормональный дисбаланс, вызванный эпилепсией и/или АЭП, часто ассоциируется с поликистозом яичников, несколько реже – с синдромом поликистозных яичников, характеризующимся нарушением менструального цикла, гирсутизмом, ожирением, бесплодием, гиперандрогемией, ановуляторными циклами. Ряд авторов связывают высокую частоту структурных аномалий яичников с применением вальпроатов. По данным других исследований, роль вальпроатов не является ведущей в развитии синдрома поликистозных яичников, однако клинический опыт показывает, что среди женщин, принимающих вальпроаты, чаще регистрируются эндокринные нарушения, избыточный вес, менструальная дисфункция. В связи с этим рекомендуется не назначать данный препарат женщинам детородного возраста, особенно при характерном преморбидном статусе. О возможных гормональных нарушениях может свидетельствовать тип телосложения, в особенности евнухоидный и андрогеноидный, который служит результатом гипогонадизма и гиперандрогемии. В связи с этим возрастает роль физического осмотра на приеме у эпилептолога, поскольку полученная информация может помочь скорректировать терапию с учетом нарушений в гормональной сфере. При назначении лечения в данном случае предпочтение нужно отдавать препаратам нового поколения.

Эпилепсия во время беременности может протекать с учащением, урежением или без изменения частоты и тяжести приступов. На каждый из вариантов приходится примерно 30% случаев. Реже отмечается полная ремиссия с возобновлением приступов после родов или дебют эпилепсии, связанный с беременностью [49]. Учащение приступов может отмечаться в любой из периодов, однако более высоким риском отличаются конец первого триместра и начало второго. Беременность часто сопровождается депривацией сна и некомплаентностью, которые служат провокаторами приступов. Решение об отмене или снижении дозы препаратов часто принимается самостоятельно, как правило, уже после определения факта беременности, на 2–3-й неделе. Пациентки оправ-

дывают свой шаг желанием не навредить плоду. Как правило, к этому моменту риск формирования врожденных аномалий уже не высокий, поэтому отмена АЭП нецелесообразна и только повышает вероятность рецидива или учащения приступов. Ряд препаратов (вальпроаты, карбамазепин) обладают тератогенными свойствами в высоких дозах. Политерапия в сравнении с монотерапией усиливает данный нежелательный эффект, поэтому стандартом лечения беременных признается монотерапия в минимально эффективных дозах с одновременным назначением фолиевой кислоты в дозе 2–4 мг в сутки. В целом риск возникновения аномалий развития плода у пациенток с эпилепсией, принимающих АЭП, в 2 раза выше, чем в популяции, и составляет 4–6%. При отягощенном семейном анамнезе по порокам рекомендуется избегать назначения вальпроатов и карбамазепина. К возможным осложнениям беременности у женщин с эпилепсией можно отнести преждевременные роды и низкий вес плода. Вместе с тем более чем у 90% пациенток беременность и роды протекают так же, как и у здоровых женщин. Для эффективного контроля приступов у беременных необходимо нивелировать колебания АЭП в плазме, возникшие в связи с физиологическими изменениями. К учащению приступов может привести повышение метаболизма АЭП в печени. В начале беременности повышается экскреторная функция почек, что приводит к снижению плазменной концентрации АЭП, выведение которых осуществляется почками (ламотриджин, леветирацетам). Даже если сохранены исходные параметры метаболизма, к снижению плазменной концентрации приводит повышение веса и объема жидкости в организме, а соответственно, и объема распределения препарата. Замечено, что в первом триместре значительное снижение плазменной концентрации может наблюдаться при применении ламотриджина, фенобарбитала, фенитоина, габапентина, леветирацетама, в третьем триместре – при применении леветирацетама. В связи с этим рекомендуется проводить ежемесячный лекарственный мониторинг плазменной концентрации, что также оправдано при появлении симптомов интоксикации АЭП. Беременным показан полноценный сон, хорошее питание, исключение вредных привычек, способных спровоцировать приступ. Абсолютных противопоказаний к грудному вскармливанию после родов нет, однако ряд препаратов (например, фенобарбитал) могут в значительной концентрации находиться в молоке, поэтому решение о естественном вскармливании принимается индивидуально с учетом соотношения польза/вред [36].

Учащение приступов может быть обусловлено применением оральных гормональных контрацептивов, которые в случае ламотриджина могут снижать плазменную концентрацию до 50%. Обратное влияние наблюдается и со стороны АЭП. Индукторы печеночных ферментов (карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, фенобарбитал, топирамат в дозе более 200 мг в сутки) снижают свободную фракцию гормонов и делают контрацепцию неэффективной. Это требует повышения дозировки эстрогена минимум до 50–100 мг, что, в свою очередь, повышает риск возникновения приступов.

Следующий период, связанный с резкими колебаниями женских половых гормонов, – менопауза. Дебют приступов у женщин климактерического возраста в 45% случаев отмечается в период перименопаузы [14]. Если эпилепсия отмечалась и ранее, с наступлением менопаузы частота приступов может не меняться, а может повышаться или снижаться. Каждый из вариантов наблюдается примерно в трети случаев. У женщин с высокой частотой приступов в анамнезе отмечается раннее наступление менопаузы. Длительность и тяжесть течения эпилепсии существенно не влияют на выраженность климактерического синдрома. Применяемая при лечении климактерических нарушений заместительная гормональная терапия может спровоцировать учащение приступов, а АЭП (индукторы печеночных ферментов) – снизить ее эффективность. В связи с этим у женщин с эпилепсией рациональным сочетанием считаются комбинированные эстроген-гестагенные препараты и АЭП нового поколения.

Депрессивные нарушения у больных женского пола наблюдаются существенно чаще, чем у мужчин. С депрессией ассоциируются тяжелые частые приступы, правовисочный очаг при легких, левовисочный очаг при тяжелых депрессивных нарушениях, применение АЭП старого поколения (фенобарбитал). Помимо барбитуратов депрессогенным эффектом обладает топирамат при быстрой титрации. Ламотриджин, напротив, нивелирует данные расстройства. Выраженность депрессии коррелирует с длительностью эпилепсии. Отмечено, что наличие приступов без нарушения сознания (ППП) или с фокальным началом оказывает неблагоприятное влияние на эмоциональный фон в связи с переживаниями симптомов аффективного или вегетативного характера на фоне сохранного сознания [33]. Такие типы приступов способствуют более частому развитию стойких депрессивных нарушений в отличие от приступов, дебютирующих с нарушения сознания и амнезии проис-

ходящего. Ряд исследований отражают низкие показатели тревоги у пациенток с катамениальными формами эпилепсии. Это может быть связано с антидепрессивными свойствами эстрогенов, уровень которых повышается в этот период. Жесткая связь приступов с перименструальным периодом повышает предсказуемость времени их возникновения, что в определенной степени способствует и снижению тревожности.

У мужчин симптоматические формы эпилепсии встречаются чаще, чем у женщин. В большинстве случаев этиология связана с ЧМТ различной степени тяжести и наличием структурного дефекта. Фактором риска ЧМТ и провокатором приступов у мужчин чаще, чем у женщин, выступает употребление алкоголя. Вне зависимости от формы по аналогии с женщинами эпилептические приступы и структурные поражения височной доли приводят к дисфункции гипоталамо-гипофизарно-половой системы на всех уровнях.

Гормональные изменения характеризуются понижением уровня тестостерона в 40% случаев, гиперпролактинемией, что приводит к сексуальной дисфункции и репродуктивным нарушениям [48]. Нормализация половой функции в некоторых случаях может отмечаться после резекции «поврежденной» височной доли. Расстройства половой сферы могут быть обусловлены приемом АЭП и усиливаться при коморбидных тревожно-депрессивных нарушениях. Понижать уровень тестостерона способны ферментиндуцирующие АЭП, которые, с одной стороны, повышают уровень его метаболизма, с другой – уровень связывающих его глобулинов. И у мужчин, и у женщин АЭП, влияя на гормональную регуляцию, могут приводить к снижению плотности костной ткани.

Второй пик дебюта эпилепсии отмечается у людей старше 50 лет, а после 70 лет показатели заболеваемости выше в 1,5–2 раза по сравнению с детским возрастом. Ведение пациентов старшего возраста сопряжено с двумя важными аспектами: особенностями диагностики и дифференциальной диагностики и особенностями фармакотерапии эпилепсии, связанными с метаболизмом АЭП и комедикацией. С точки зрения патоморфоза можно выделить два термина, характеризующих особенности течения заболевания в старшей возрастной группе: «поздняя» эпилепсия с дебютом после 50 лет и «стареющая» эпилепсия, когда пациент вошел в этот возраст с установленным ранее диагнозом. Патоморфоз в этих случаях может различаться, поскольку часто различаются причины, вызвавшие заболевание. Например, для «поздней» эпилепсии характерна высокая частота (до 38%) симптоматических

форм, обусловленных перенесенными острыми цереброваскулярными нарушениями. В группе «старейшей» эпилепсии криптогенные формы преобладают над симптоматическими. В редких случаях – менее чем у 2% пациентов с «поздней» эпилепсией – констатируется поздняя манифестация идиопатических форм. По этим и ряду других причин прогноз в отношении течения и эффективности терапии в каждом случае может существенно различаться. «Поздняя» эпилепсия ассоциируется с трудностями дифференциальной диагностики, поскольку в старшем и пожилом возрасте часто отмечаются состояния, при которых пароксизмы имитируют эпилептические приступы. Схожесть эпилептических приступов с пароксизмальными нарушениями сознания, когнитивной сферы и двигательной функции у возрастных пациентов может обусловить как гипо-, так и гипердиагностику эпилепсии. Как правило, диагностические трудности возникают у пациентов с сопутствующими цереброваскулярными и кардиоваскулярными заболеваниями [35]. К гиподиагностике часто приводит неправильная трактовка проявлений СПП, при которых икctalный страх и тревогу могут расценить как сенильные психотические нарушения, а амбулаторные автоматизмы на фоне спутанного сознания – как эпизоды хронической ишемии головного мозга или дементной спутанности. В ряде случаев за афазию принимают икctalные речевые автоматизмы, а повторные статусы абсансов могут принять за декомпенсацию хронической ишемии головного мозга. Гипердиагностика в старшей возрастной группе чаще всего связана с кардиогенными, синокаротидными, ортостатическими синкопе, а также с транзиторными ишемическими атаками, которые могут проявляться изменением сознания, падением, афазией. Эпизоды транзиторной амнезии, остановки речи, апраксии, агнозии, психомоторного возбуждения на фоне измененного сознания могут отмечаться при дисциркуляторных энцефалопатиях. С возрастом патоморфоз клинической картины эпилепсии характеризуется усилением выраженности когнитивных и психических расстройств, что часто приводит к социальной дезадаптации [50]. В целом дебют после 29 лет ассоциируется с высоким риском формирования фармакорезистентности, но вместе с тем «поздняя» эпилепсия в сравнении со «старейшей» характеризуется лучшим контролем.

Атрофические процессы могут играть важную роль в эволюции заболевания наряду с другими повреждающими факторами. Подобно им атрофия может запустить процессы эпилептогенеза. В некоторых слу-

чаях, прежде всего при резистентном течении, наблюдается обратная картина, при которой углубление атрофии способствует снижению риска вторичной генерализации и частоты приступов. В старшей возрастной группе часто отмечаются изолированные СПП или ППП в дебюте с последующей трансформацией во ВГСП. В большинстве случаев фокальные приступы не тяжелые, но при вторичной генерализации отличаются более длительными и выраженными постприступными нарушениями. Статусное течение у пожилых отмечается в 2 раза чаще, чем у молодых пациентов. Частота приступов при «поздней» эпилепсии, как правило, не высокая, а своевременная терапия отличается эффективностью. АЭП пациентам старшего возраста должны назначаться с учетом сопутствующей патологии, потенциала межлекарственного взаимодействия и возможных побочных эффектов. Препараты не должны вызывать декомпенсацию имеющейся соматической патологии, которая может возникнуть в результате влияния АЭП на метаболизм других лекарственных средств. Частыми сопутствующими нарушениями у пожилых пациентов становятся дислипидемия, артериальная гипертензия, инсульт, заболевания сердца, сахарный диабет, психические заболевания, болезнь Паркинсона, нарушения функции печени и почек [25]. Побочные эффекты у них могут быть связаны с замедлением метаболизма АЭП в печени или выведения их почками. Для снижения риска интоксикации применяется медленная титрация препаратов. У пожилых людей предпочтительна монотерапия эпилепсии препаратами нового поколения. Нередко эффективность отмечается при применении низких доз АЭП. При возможности необходимо учитывать положительный эффект АЭП в отношении сопутствующих заболеваний. Например, карбамазепин оказывает благотворный эффект при биполярных расстройствах и тригеминальной невралгии, вальпроаты – при биполярных расстройствах и мигрени, примидон – при эссенциальном треморе, габапентин – при нейропатической боли, окскарбазепин – при биполярных расстройствах, прегабалин – при нейропатической боли и тревожных расстройствах, ламотриджин – при биполярных расстройствах и депрессии, топирамат – при ожирении и мигрени [42]. Уровнем доказательности А (эффективность доказана) для стартовой терапии фокальной эпилепсии у пациентов старшей возрастной группы обладают ламотриджин и габапентин, уровнем С (эффективность возможна) – карбамазепин, уровнем D (эффективность не исключена) – топирамат и вальпроаты. При этом нужно учитывать, что недостаточная

эффективность АЭП с позиции доказательной медицины не означает, что назначение данного препарата будет малоэффективным в каждом случае. Идеальным АЭП для пожилых пациентов признается препарат, эффективно контролирующий приступы, с минимальным потенциалом межлекарственных взаимодействий, низким коэффициентом связывания с белками, не оказывающий влияния на ферментативную систему печени, не вызывающий декомпенсации соматического статуса и побочных эффектов.



Литература

1. Белова Ю.А., Рудакова И.Г., Котов А.С., Котов С.В. Эффективность лечения фокальной эпилепсии у больных, перенесших инсульт // Клиническая геронтология. 2014. Т. 20, № 7–8. С. 6–8.
2. Долинина А.Ф., Громова Л.Л., Мухин К.Ю. Факторы риска рецидива фебрильных судорог // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015. Т. 7, № 1. С. 20–24.
3. Дубенко А.Е., Васильева О.А., Коваленко Д.П. Варианты трансформации эпилептических приступов // Украинский вестник психоневрологии. 2011. Т. 19, № 4(69). С. 17–21.
4. Зенков Л.Р. Эпилепсия: диагноз и лечение: руководство для врачей. М.: МИА, 2012.
5. Калинин В.А. Моделирование патогенеза эпилепсии в различных возрастных группах по результатам зрительных вызванных потенциалов головного мозга на обращенный шахматный паттерн. Проблемы техники и технологий телекоммуникаций: материалы XIV Международной научно-технической конференции. Самара, 2013. С. 562–565.
6. Калинин В.А., Повереннова И.Е., Якунина А.В. Эволюция механизмов эпилептогенеза в возрастном аспекте // Актуальные вопросы эпилептологии в неврологической и психиатрической практике: материалы Всероссийской научно-практической конференции. Казань, 2014. С. 76–79.
7. Карпова В.И., Пылаева О.А., Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Вальпроевая кислота и ее соли – от истории открытия до клинической практики (исторический очерк) // Русский журнал детской неврологии. 2011. Т. 6, № 3. С. 36–46.
8. Котов А.С. Тревога и депрессия у пациентов с эпилепсией // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014. Т. 6, № 3. С. 58.
9. Котов А.С., Белова Ю.А. Эффективность лечения эпилепсии разными противоэпилептическими препаратами // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. Т. 112, № 9. С. 37–40.
10. Котов А.С., Рудакова И.Г., Котов С.В. Нетерминальная ремиссия у больных эпилепсией // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008. Т. 108, № 11. С. 16–20.
11. Котов А.С., Рудакова И.Г., Морозова О.С. Факторы, снижающие общую оценку связанного со здоровьем качества жизни у больных эпилепсией // Неврологический журнал. 2011. Т. 16, № 1. С. 10–14.
12. Котов А.С., Силина Е.В., Елисеев Ю.В. Когнитивные расстройства при цереброваскулярных заболеваниях. М.: Изд-во Моск. обл. науч.-иссл. клин. ин-та им. М.Ф. Владимирского, 2013.
13. Котов А.С., Толстова Н.В. Провокаторы приступов у взрослых больных с симптоматическими и криптогенными фокальными эпилепсиями // Клиническая неврология. 2010. № 1. С. 17–21.
14. Маджидова Ё.Н. Эпилепсия у женщин в менопаузе // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013. Т. , № 4. С. 16–18.
15. Маковецкий М.Л. Форма эпилепсии, зависящая от половых стероидов // Клиническая патофизиология. 2017. Т. 23, № 2. С. 89–90.
16. Марьенко Л.Б. Терапевтический патоморфоз эпилепсии в свете результатов лечения препаратами разных поколений // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. Т. 114, № 4–2. С. 18–22.

17. Мухин К.Ю. Определение и классификация эпилепсии. Проект Классификации эпилептических приступов 2016 года // Русский журнал детской неврологии. 2017. Т. 12, № 1. С. 8–20. doi: 10.17650/2073-8803-2017-12-1-08-20.

18. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Формирование когнитивных и психических нарушений при эпилепсии: роль различных факторов, связанных с заболеванием и лечением (обзор литературы и описания клинических случаев) // Русский журнал детской неврологии. 2017. Т. 12, № 3. С. 7–33.

19. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Глухова Л.Ю., Миронов М.Б., Бобылова М.Ю. Основные принципы лечения эпилепсии. Алгоритм выбора антиэпилептических препаратов // Русский журнал детской неврологии. 2014. Т. 9, № 4. С. 30–49.

20. Рудакова И.Г., Белова Ю.А. Новые возможности монотерапии симптоматической и криптогенной парциальной эпилепсии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. Т. 115, № 5–1. С. 115–119.

21. Рудакова И.Г., Котов А.С., Белова Ю.А. Применение дженериковых препаратов в лечении эпилепсии на примере топирамата // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. № 3. С. 38–43.

22. Рудакова И.Г., Котов А.С., Котов С.В., Белова Ю.А., Лаврентьева Н.С. Леветирацетам (кепра) в лечении различных эпилептических синдромов у взрослых // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009. Т. 109, № 10. С. 25–29.

23. Рудакова И.Г., Котов С.В., Котов А.С. Возрастные аспекты эпилепсии у взрослых // Нервные болезни. 2007. № 4. С. 2–9.

24. Шалькевич Л.В., Львова О.А. К вопросу о новых дефинициях эпилепсии // Астраханский медицинский журнал. 2014. Т. 9, № 2. С. 29–34.

25. Akamatsu N., Tanaka A., Yamano M., Tsuji S. Epilepsy in the elderly // Rinsho Shinkeigaku. 2014. Vol. 54(12). P. 1146–1147. doi: 10.5692/clinicalneuro.54.1146.

26. Blair R.D. Temporal lobe epilepsy semiology // Epilepsy Res. Treat. 2012. Vol. 2012. P. 751510. doi: 10.1155/2012/751510.

27. Braun K.P. Preventing cognitive impairment in children with epilepsy // Curr. Opin. Neurol. 2017. Vol. 30(2). P. 140–147. doi: 10.1097/WCO.0000000000000424.

28. Brodtkorb E., Samsonsen C., Sund J.K., Bråthen G., Helde G., Reimers A. Treatment non-adherence in pseudo-refractory epilepsy // Epilepsy Res. 2016. Vol. 122. P. 1–6. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2016.02.001.

29. Burman J., Zelano J. Epilepsy in multiple sclerosis: A nationwide population-based register study // Neurology. 2017. Vol. 89(24). P. 2462–2468. doi: 10.1212/WNL.0000000000004740.

30. Elger C.E., Johnston S.A., Hoppe C. Diagnosing and treating depression in epilepsy // Seizure. 2017. Vol. 44. P. 184–193. doi: 10.1016/j.seizure.2016.10.018.

31. Engel J. Jr. What can we do for people with drug-resistant epilepsy? The 2016 Wartenberg Lecture. Neurology. 2016. Vol. 87(23). P. 2483–2489.

32. Fisher R.S., Cross J.H., French J.A., Higurashi N., Hirsch E., Jansen F.E., Lagae L., Moshé S.L., Peltola J., Roulet Perez E., Scheffer I.E., Zuberi S.M. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology // Epilepsia. 2017. Vol. 58(4). P. 522–530. doi: 10.1111/epi.13670.

33. Foran A., Bowden S., Bardenhagen F., Cook M., Meade C. Specificity of psychopathology in temporal lobe epilepsy // *Epilepsy Behav.* 2013. Vol. 27(1). P. 193–199. doi: 10.1016/j.yebeh.2012.12.026.
34. Garcia M.E., Garcia-Morales I., Gil-Nagel A. Prevalence of depressive symptoms and their impact on quality of life in patients with drug-resistant focal epilepsy (IMDYVA study) // *Epilepsy Res.* 2015. Vol. 110. P. 157–165. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2015.06.015.
35. Gerard E.E., Meador K.J. Managing Epilepsy in Women // *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. 2016. Vol. 22(1 Epilepsy). P. 204–226. doi: 10.1212/CON.0000000000000270.
36. Ghosh S., Jehi L.E. New-onset epilepsy in the elderly: challenges for the internist // *Cleve Clin. J. Med.* 2014. Vol. 81(8). P. 490–498. doi: 10.3949/ccjm.81a.13148.
37. Hao N., Jiang H., Wu M., Pan T., Yan B., Liu J., Mu J., Liu W., Li J., O'Brien T.J., Chen Z., Vajda F., Zhou D. Breastfeeding initiation, duration and exclusivity in mothers with epilepsy from South West China // *Epilepsy Res.* 2017. Vol. 135. P. 168–175. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2017.06.015.
38. Haut S.R. Seizure clusters: characteristics and treatment // *Curr. Opin. Neurol.* 2015. Vol. 28(2). P. 143–150. doi: 10.1097/WCO.0000000000000177.
39. Huang H., Zhou H., Wang N. Recent Advances in Epilepsy Management // *Cell Biochem. Biophys.* 2015. Vol. 73(1). P. 7–10. doi: 10.1007/s12013-015-0603-y.
40. Khishfe B.F. Catamenial Epilepsy: The Menstrual Cycle as a Clue to Predict Future Refractory Seizures // *J. Emerg. Med.* 2017. Vol. 52(2). P. 235–237. doi: 10.1016/j.jemermed.2016.07.110.
41. Lambert M.V., Robertson M.M. Depression in epilepsy: etiology, phenomenology, and treatment // *Epilepsia*. 1999. Vol. 40, Suppl. 10. P. S21–S47.
42. Malek N., Heath C.A., Greene J. A review of medication adherence in people with epilepsy // *Acta Neurol. Scand.* 2017. Vol. 135(5). P. 507–515. doi: 10.1111/ane.12703.
43. Motika P.V., Spencer D.C. Treatment of Epilepsy in the Elderly // *Curr. Neurol. Neurosci Rep.* 2016. Vol. 16(11). P. 96. doi: 10.1007/s11910-016-0696-8.
44. Paschal A.M., Rush S.E., Sadler T. Factors associated with medication adherence in patients with epilepsy and recommendations for improvement // *Epilepsy Behav.* 2014. Vol. 31. P. 346–350. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.10.002.
45. Petty S.J., Milligan C.J., Todaro M., Richards K.L., Kularathna P.K., Pagel C.N., French C.R., Hill-Yardin E.L., O'Brien T.J., Wark J.D., Mackie E.J., Petrou S. The antiepileptic medications carbamazepine and phenytoin inhibit native sodium currents in murine osteoblasts // *Epilepsia*. 2016. Vol. 57(9). P. 1398–1405. doi: 10.1111/epi.13474.
46. Renzel R., Baumann C.R., Poryazova R. EEG after sleep deprivation is a sensitive tool in the first diagnosis of idiopathic generalized but not focal epilepsy // *Clin. Neurophysiol.* 2016. Vol. 127(1). P. 209–213. doi: 10.1016/j.clinph.2015.06.012.
47. Scheffer I.E., Berkovic S., Capovilla G., Connolly M.B., French J., Guilhoto L., Hirsch E., Jain S., Mathern G.W., Moshé S.L., Nordli D.R., Perucca E., Tomson T., Wiebe S., Zhang Y.H., Zuberi S.M. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology // *Epilepsia*. 2017. Vol. 58(4). P. 512–521. doi: 10.1111/epi.13709.
48. Sivaraaman K., Mintzer S. Hormonal consequences of epilepsy and its treatment in men // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2011. Vol. 18(3). P. 204–209. doi: 10.1097/MED.0b013e328345e533.
49. Tassinari C.A., Dravet C., Roger J., Cano J.P., Gastaut H. Tonic status epilepticus precipitated by intravenous benzodiazepine in five patients with Lennox-Gastaut syndrome // *Epilepsia*. 1972. Vol. 13(3). P. 421–435.

50. *Vajda F.J.E., O'Brien T.J., Graham J.E., Hitchcock A.A., Lander C.M., Eadie M.J.* Predicting epileptic seizure control during pregnancy // *Epilepsy Behav.* 2018. Vol. 78. P. 91–95. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.10.017.
51. *Witt J.A., Werhahn K.J., Krämer G., Ruckes C., Trinka E., Helmstaedter C.* Cognitive-behavioral screening in elderly patients with new-onset epilepsy before treatment // *Acta Neurol. Scand.* 2014. Vol. 130(3). P. 172–177. doi: 10.1111/ane.12260.
52. *Zaccara G., Muscas G.C., Messori A.* Clinical features, pathogenesis and management of drug-induced seizures // *Drug Saf.* 1990. Vol. 5(2). P. 109–151.
53. *Zuberi S.M., Perucca E.* A new classification is born // *Epilepsia.* 2017. Vol. 58(4). P. 511. doi: 10.1111/epi.13694.

Тестовые вопросы

1. Какие типы приступов выделяют в классификации эпилепсии от 2017 г.?

- а) фокальные
- б) генерализованные
- в) неуточненные
- г) все вышеперечисленные

2. Какой тип эпилепсии не включен в классификацию от 2017 г.?

- а) фокальная
- б) псевдогенерализованная
- в) генерализованная
- г) комбинированная
- д) неуточненная

3. Для оценки взаимосвязи приема АЭП и развития побочных эффектов используют:

- а) пробу Вальсальвы
- б) тест Тьюринга
- в) шкалу Наранжо
- г) опросник QOLIE-31

4. К основным провокаторам развития эпилептических приступов относится:

- а) прием алкоголя
- б) недосыпание
- в) стресс
- г) все вышеперечисленное

5. Какова распространенность когнитивных и психических нарушений у пациентов с эпилепсией?

- а) до 5%
- б) до 20%
- в) не менее 55%
- г) не менее 90%

6. Что такое феномен аггравации эпилепсии?

- а) утяжеление течения эпилепсии, утрата контроля над приступами
- б) изменение распределения приступов в течение суток
- в) уменьшение числа приступов
- г) ничто из вышеперечисленного не верно

7. К дополнительным факторам, способствующим формированию фармакорезистентности, относятся:

- а) дефекты первичной диагностики заболевания
- б) несвоевременное начало лечения
- в) нерациональная стартовая терапия
- г) некомплаентность
- д) все вышеперечисленное

8. Какова частота фармакорезистентной эпилепсии в популяции больных?

- а) 0–5%
- б) 10–15%
- в) 25–30%
- г) 40–45%
- д) 70–75%

9. COMPLAINT – это:

- а) регистрация пациентом наличия приступов
- б) выполнение пациентом рекомендаций врача
- в) юридическая регуляция взаимоотношений пациента и врача
- г) ничто из вышеперечисленного не верно

10. Что относится к основным видам эпилептических приступов согласно «классической» классификации 1981 г.?

- а) простые парциальные приступы
- б) сложные парциальные приступы
- в) вторично генерализованные судорожные приступы
- г) все вышеперечисленное
- д) ничто из вышеперечисленного не верно

Отвeты

1 – г; 2 – б; 3 – в; 4 – г; 5 – в; 6 – а; 7 – г; 8 – в; 9 – б; 10 – г.

Содержание

Определение и исторические аспекты эпилепсии	3
Классификация эпилепсии	4
Этиология и патогенез фокальных форм эпилепсии	8
Лечение эпилепсии	9
Патоморфоз фокальных форм эпилепсии	11
Факторы патоморфоза	12
Диагностика и антиэпилептическая терапия	12
Провокаторы приступов	14
Инициальное повреждение головного мозга	19
Комплаентность	20
Основные паттерны патоморфоза фокальных эпилепсий	22
Клинические трансформации эпилептических приступов	22
Формирование стойких когнитивных и психических расстройств	27
Ремиссия и рецидив приступов	31
Феномен аггравации эпилепсии	33
Формирование фармакорезистентности	36
Половые и возрастные особенности патоморфоза фокальной эпилепсии	39
Литература	48
Тестовые вопросы	52

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

Амирханян Мхитар Грантович
Котов Алексей Сергеевич

Ключевые особенности патоморфоза фокальных эпилепсий

Учебно-методическое пособие

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

ISBN 978-5-98511-419-5



9 785985 114195 >

Подписано в печать 21.05.2019. Усл. печ. л. 3,2. Авт. л. 2,9. Тираж 200 экз. Заказ № 11/19.

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



МОНИКИ
1775

ISBN 978-5-98511-419-5



9 785985 114195 >