

А.С. Котов, К.В. Фирсов

ЭПИЛЕПСИЯ

Руководство для врачей



Медицинское информационное агентство
Москва
2021

УДК 616.831.31-009.24
ББК 56.12
К73

Рецензенты:

Власов П.Н., доктор медицинских наук, профессор;
Холин А.А., доктор медицинских наук, профессор

Котов, А.С.

К73 Эпилепсия : Руководство для врачей / А.С. Котов, К.В. Фирсов. — Москва : ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2021. — 348 с. : ил.

ISBN 978-5-9986-_____-__

В монографии представлены методы диагностики и лечения эпилепсии у взрослых.

Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведённых в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться. Содержащаяся в книге информация предназначена для врачей.

Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.

Для неврологов, врачей других специальностей и студентов медицинских вузов.

УДК 616.831.31-009.24
ББК 56.12

ISBN 978-5-9986-_____-__

© Котов А.С., Фирсов К.В., 2021
© Оформление. ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2021

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой-либо форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	4
Предисловие.....	7
Введение.....	9
Глава 1. Определения эпилептического приступа и эпилепсии.....	11
Глава 2. Классификации эпилептических приступов и эпилепсии.....	15
Глава 3. Эпидемиология эпилепсии.....	28
Глава 4. Этиология и патогенез эпилепсии.....	30
4.1. Инициальное повреждение.....	30
4.2. Патоморфоз эпилепсии.....	35
Глава 5. Провокаторы эпилептических приступов.....	38
Глава 6. Основные формы эпилепсии у взрослых.....	43
6.1. Ювенильная миоклоническая эпилепсия.....	43
6.2. Лобная эпилепсия.....	52
6.3. Височная эпилепсия.....	66
6.4. Теменная эпилепсия.....	75
6.5. Затылочная эпилепсия.....	80
Глава 7. Другие формы эпилепсии и специфические синдромы.....	84
7.1. Посттравматическая эпилепсия.....	84
7.2. Энцефалит Кожевникова–Расмуссена.....	94
7.3. Эпилептический статус.....	99
Глава 8. Эпилепсия у особых групп населения.....	114
8.1. Эпилепсия у женщин репродуктивного возраста.....	114
8.2. Эпилепсия и беременность.....	119
8.3. Эпилепсия у мужчин.....	132
8.4. Эпилепсия у пожилых.....	141
8.5. Эпилепсия у лиц, злоупотребляющих алкоголем.....	148
Глава 9. Диагностика эпилепсии.....	157
9.1. Сбор анамнеза и осмотр.....	157
9.2. Лабораторные анализы у пациентов с эпилепсией.....	165
9.3. Электроэнцефалография при эпилепсии.....	170
9.4. Нейровизуализация при эпилепсии.....	179
Глава 10. Психогенные неэпилептические приступы и другие неэпилептические пароксизмальные расстройства.....	190
Глава 11. Основные методы лечения больных эпилепсией.....	228
Глава 12. Эффективность лечения эпилепсии.....	244
Глава 13. Комплаентность.....	254
Глава 14. Качество жизни при эпилепсии.....	259
Глава 15. Оперативные вмешательства и обезболивание у больных эпилепсией.....	267
Заключение.....	284
Литература.....	285

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДНЛЭ	— аутосомно-доминантная ночная лобная эпилепсия	ЛП	— латентный период
АДСМ	— анатоксин дифтерийно-столбнячный. «М» указывает на «малое» количество антигенов в препарате	ЛЭ	— лобная эпилепсия
АКДС	— адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина с цельноклеточным коклюшным компонентом	МВС	— мезиальный (медиальный) височный склероз
АЛТ	— аланинаминотрансфераза	МВЭ	— медиальная височная эпилепсия
АСТ	— аспаратаминотрансфераза	МКБ-10	— Международная классификация болезней 10-го пересмотра
АТП	— асимметричные тонические приступы	МОНИКИ	— Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского
АЭП	— антиэпилептический препарат	МРС	— магнитно-резонансная спектроскопия
АЭТ	— антиэпилептическая фармакотерапия	МРТ	— магнитно-резонансная томография
БАД	— биологически активные добавки	НЭР	— нейроэндокринные расстройства
БТКП	— билатеральные тонико-клонические приступы	ОПП	— оперкулярные приступы
БТКПФН	— билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным началом	ОФП	— осознаваемые фокальные приступы
ВЛ	— височная лобэктомия	ОФЭКТ	— однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ВЭ	— височная эпилепсия	ПДМЗ	— приступы из дополнительной моторной зоны
ВЭЭГ	— видео-ЭЭГ-мониторинг	ПК	— плазменная концентрация
ГАМК	— гамма-аминомасляная кислота	ПМРС	— протонная магнитно-резонансная спектроскопия
ГГЭ	— генетические генерализованные эпилепсии	ПНЭП	— психогенные неэпилептические приступы
ГП	— гиперкинетические приступы	ПТСР	— посттравматическое стрессовое расстройство
ГС	— гиппокампальный склероз	ПТЭ	— посттравматическая эпилепсия
ГСП	— генерализованный судорожный приступ	ПЭТ	— позитронно-эмиссионная томография
ГТКП	— генерализованный тонико-клонический приступ	РКТ	— рентгеновская компьютерная томография
ГФЗЭ	— генетическая фотосенситивная затылочная эпилепсия	РЭГ	— реоэнцефалография сосудов головного мозга
ГЭБ	— гематоэнцефалический барьер	СФЭ	— структурная фокальная эпилепсия
ДАЭ	— детская абсансная эпилепсия	ТА	— типичные абсансы
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт	ТЭ	— теменная эпилепсия
ЗЭ	— затылочная эпилепсия	УЗИ	— ультразвуковое исследование
ИГЭ	— идиопатическая генерализованная эпилепсия	ФвС	— фокальный в сознании
ИП	— инициальное повреждение	ФКМП	— фокальные клонические моторные приступы
КПТ	— когнитивно-поведенческая терапия	ФМРТ	— функциональная магнитно-резонансная томография
КТ	— компьютерная томография	ФНС	— фокальный с нарушением/изменением сознания
КФК	— креатинфосфокиназа	ФПНО	— фокальные приступы с нарушением осознания
ЛА	— лобные абсансы	ФС	— фебрильные судороги
ЛВЭ	— латеральная (неокортикальная) височная эпилепсия	ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
ЛГП	— лобные гиперкинетические приступы	ФЭ	— фокальная эпилепсия
ЛОП	— лобные оперкулярные приступы	ФЭБТК	— фокальный с эволюцией в билатеральный тонико-клонический
		ЦНС	— центральная нервная система
		ЧМТ	— черепно-мозговая травма
		ЭА	— эпилептическая активность
		ЭД	— эректильная дисфункция

ЭКГ	— электрокардиография
ЭКО	— экстракорпоральное оплодотворение
ЭКР	— энцефалит Кожевникова–Расмуссена
ЭМГ	— электромиография
ЭП	— эпилептический приступ
ЭС	— эпилептический статус
ЭЭГ	— электроэнцефалография
ЮАЭ	— юношеская абсансная эпилепсия
ЮМЭ	— ювенильная миоклоническая эпилепсия
HADS	— <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> (госпитальная шкала тревоги и депрессии)
HFOs	— <i>High-frequency oscillations</i> — HFOs (высокочастотные колебания)
IEF	— <i>The International Index of Erectile Function IIEF</i> (международный индекс эректильной функции)
ILAE	— <i>The International League Against Epilepsy</i> (Международная противоэпилептическая лига)
FDA	— <i>Food and Drug Administration</i> — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (США)
MMPI	— <i>Minnesota Multiphasic Personality Inventory</i> (Миннесотский многофазный личностный опросник)
NFLE	— <i>Nocturnal frontal lobe epilepsy</i> (ночная лобная эпилепсия)
POS	— <i>Parietal operculum seizures</i> (теменные оперкулярные приступы)
QOLIE-31	— <i>Quality of life in epilepsy</i> (опросник качества жизни при эпилепсии)
SHE	— <i>Sleep-Related Hypermotor Epilepsy</i> (гипермоторная эпилепсия, связанная со сном)
SPECT	— <i>Single-photon emission computed tomography</i> (ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография)
TL	— <i>temporal lobectomy</i> (височная лобэктомия)
VNS	— <i>vagal nerve stimulator</i> (стимулятор блуждающего нерва)

ПРЕДИСЛОВИЕ

Эпилептология наших дней — не только теоретическая дисциплина, но и система прикладного знания, позволяющая врачу-практику совершенствовать свою работу с пациентами.

Конкретная практическая польза от применения любого научного знания зависит от уровня социально-экономического развития общества и связанной с ним степени влияния субъективного, человеческого фактора, в нашем случае — врача и пациента.

Любая диагностическая или лечебная методика может принести полезные результаты, если она будет иметь теоретическое обоснование и соответствовать установленным методическим критериям. Поэтому создание методик требует большой исследовательской и методической работы. Такая работа неизбежна, и это тот крест, который приходится нести врачам на протяжении многих веков.

Процесс теоретического осмысления ряда явлений и свойств в эпилептологии далек от своего завершения, и это объясняется не только уровнем развития науки, но и сложностью изучаемых феноменов. Порой неоднозначное их толкование, конечно, препятствует разработке адекватных методов диагностики и лечения. Но это не означает, что не должны проводиться исследования в направлении уточнения тех характеристик, которые считаются хорошо изученными, и следует сосредоточиться только на неизведанном.

Сегодня достаточно трудно назвать ту область эпилептологии, по которой не было бы издано ни одной монографии. Следовательно, появление чего-то нового должно быть вызвано только императивом Л.Н. Толстого: «Не могу молчать!».

Предлагаемая вниманию читателя книга посвящена эпилепсии у взрослых — разделу научного знания, сформированному на стыке фундаментальных отраслей медицины с практическими запросами жизни, предмета нашего многолетнего интереса.

По своему жанру она обладает одновременно характеристиками монографического исследования и руководства для практических врачей. С монографией её сближает достаточно подробное освещение теоретических аспектов эпилептологии, знакомство с понятийным аппаратом, включение дискуссионных вопросов о природе того или иного клинического феномена, описание как общеизвестных методик, так и оригинальных, разработанных авторами книги, большое количество ссылок на работы других исследователей.

Возможность использовать книгу в качестве настольной обусловлена попыткой не просто сориентировать читателя в данной области знания, но и представить необходимые данные и специфический инструментарий для использования в повседневной работе. Всё это позволит чётко представить цели и задачи, стоящие перед практическим специалистом, найти наиболее эффективные пути их решения.

Передавая на суд читателя наш труд, считаем своим долгом выразить глубокую благодарность нашим ординаторам, аспирантам и слушателям. Их благожелательное отношение, вопросы, а иногда возражения и недоумение способствовали нашей работе.

В заключение хочется выразить надежду, что книга окажется полезной всем, кто работает в области эпилептологии, а также заранее поблагодарить всех читателей, которые пришлют свои предложения, замечания и особенно благожелательные отзывы на нашу электронную почту alex-013@yandex.ru.

*А.С. Котов, К.В. Фирсов
Москва, 2020 г.*

ВВЕДЕНИЕ

Эпилепсия — одно из наиболее распространённых неврологических заболеваний, имеющее в основе стойкую предрасположенность к возникновению эпилептических приступов, приводящую к разнообразным медико-социальным последствиям и снижению качества жизни.

Приступы сопровождаются различными патологическими двигательными, чувствительными, психическими, вегетативными феноменами, иногда выключением или изменением сознания. Кроме того, клиническая картина эпилепсии может характеризоваться различной степенью выраженности тревожно-депрессивных, когнитивных и психических нарушений.

Описания этого заболевания имеются в текстах всех стран и народов. Гиппократ около 400 г. до н. э. определил эпилепсию как «божественную» болезнь, однако в средневековой европейской науке укрепился взгляд на приступы как «бесовские», «демонические». До XIX в. представления об эпилепсии не были научно обоснованы, лишь в 1875 г. англичанин J.H. Jackson высказал предположение, что эпилептический приступ — следствие нарушения электрической активности мозга. В последние десятилетия исследования этиологии, патогенеза, клиники эпилепсии, развитие клинической электроэнцефалографии, совершенствование методов нейровизуализации, успешный поиск генов, ответственных за возникновение той или иной формы заболевания, достижения нейробиологии, появление новых антиэпилептических средств привели к формированию нового взгляда на проблему.

Стало несомненным, что эпилепсия — это органическое заболевание головного мозга. Одновременно оказалось, что эпилепсия неоднородна. Под этим термином сконцентрировано множество отдельных нозологических форм и синдромов, имеющих различные патогенетические механизмы, локализацию эпилептогенного очага, клинику, электроэнцефалографические характеристики, прогноз и терапевтические подходы.

Применение антиэпилептических препаратов в настоящее время является основным методом терапии эпилепсии. Наряду с этим используются различные методы хирургического лечения, установка стимулятора блуждающего нерва, кетогенная диета. Как правило, они применяются при фармакорезистентных формах эпилепсии, у пациентов, которым не помогла консервативная терапия. Прогноз при эпи-

лепсии зависит от многих факторов, среди которых форма эпилепсии и тип приступов, возраст дебюта эпилепсии, частота приступов в начале заболевания, эффективность рациональной стартовой терапии, комплаентность пациента, сопутствующая патология. При рациональной стартовой терапии антиэпилептическими препаратами (АЭП) полного контроля над приступами или значительного снижения их частоты удастся достичь в среднем в 70% случаев.

Исторически сложилось так, что наиболее бурное развитие претерпевает эпилептология детского возраста. К сожалению, в отношении эпилептологии взрослого возраста сформировалась установка вторичности её значимости. Если пациента не смогли после многочисленных схем терапии вылечить в детстве и юности, то на больного ставится клеймо фармакорезистентной эпилепсии, он продолжает на протяжении многих лет безуспешно принимать одни и те же препараты, ему и врачу уже не хочется проводить дальнейшие поиски эффективного лечения.

С целью улучшения диагностического и лечебного процесса в повседневной практике нами будут рассмотрены особенности эпилепсии у взрослых.

Глава 1

ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОГО ПРИСТУПА И ЭПИЛЕПСИИ

Определение «дефиниция» (от лат. *definitio* — предел, граница) — это формулировка, раскрывающая содержание, смысл, сущность, основные черты чего-либо. Посредством определения предмет выделяется из всей совокупности схожих предметов. Каждый термин посредством его определения получает некую однозначную стандартную трактовку. Особенно велико значение чёткой и однозначной терминологии в научных исследованиях, где перед началом дискуссии необходимо предварительно договориться о предмете жарких споров.

При решении различных научных задач одному и тому же термину могут соответствовать различные смыслы. Даже в сфере науки, где терминам стремятся придать устойчивые, постоянные смыслы, нередко возникают ситуации, требующие уточнения, переопределения уже действующих терминов. Данный процесс является следствием постоянного развития научного знания, в соответствии с чем трансформируются и формулировки научных терминов.

Любое определение является конвенцией об употреблении некоторого термина, поэтому определения не являются «истинными» или «ложными». Можно лишь говорить, что то или иное определение удачно или нет, достигает или не достигает поставленных целей. Определения подразделяются на аналитические (раскрывается точный смысл ранее введённого термина) и синтетические (в систему знания вводится новый термин). Следовательно, в эпилептологии будет вечный аналитический процесс обновления определения тех явлений, которые существуют и не меняются на протяжении всей истории человечества,

не подозревая, что каждый очередной научный конгресс определяет их по-новому.

Да простит нас читатель за тавтологию, но чёткое «определение» нужно практику для того, чтобы сразу «определить», с чем он имеет дело. Определение должно быть прежде всего операциональным, а не отражающим воззрения той или иной научной школы. Диагностический и лечебный алгоритм начинаются из этой точки, которая является краеугольным камнем того дворца здоровья, который вместе строят врач и больной. Таким образом, «определение» должно в первую очередь помочь практическому врачу «определить», имеется ли в конкретном случае эпилептический приступ или нет, это эпилепсия или что-то другое.

Как правило, в научной литературе вначале даётся определение эпилепсии, а затем приступа. В данном случае идут от общего к частному. В реальной же клинической практике врач вначале обсуждает с пациентом и его родственниками особенности приступа для того, чтобы понять, является ли он эпилептическим. Если приступ не эпилептический, то на этом работа невролога не заканчивается, необходимо продолжить диагностический поиск. Для установления диагноза у пациента следует сначала классифицировать имеющиеся у него приступы, затем — форму эпилепсии, и наконец, конкретный эпилептический синдром. Врач следует от частного к общему. Следовательно, мы вначале обсудим определение эпилептического приступа, а затем — эпилепсии.

Под **эпилептическим приступом**, согласно официальной позиции ILAE в 2014 г. [255], подразумеваются преходящие клинические проявления аномальной активности нейронов. При этом приступ, возникший под воздействием какого-либо преходящего фактора, временно снижающего порог судорожной готовности, не является в истинном смысле эпилептическим.

Основными подводными камнями при таком всеобъемлющем определении, похожем на мешок, в который можно класть всё что угодно, являются «спровоцированность» или «неспровоцированность» приступа.

Термин «неспровоцированный» предполагает отсутствие временного или обратимого фактора, снижающего судорожный порог и вызывающего приступ в указанный момент времени [255].

В условиях многофакторного функционирования любой живой системы практически невозможно определить, что является причиной, а что — условием; что постоянное, а что временное. Тем более

условие может превращаться в причину. Даже в простой технической системе эффект вызывает совместная работа всех звеньев механизма, одно действие является результатом предыдущего, причиной следующего и условием выполнения алгоритма. Например, для выстрела надо снять пистолет с предохранителя, дослать патрон в патронник, взвести курок, нажать на спусковой крючок. Даже если пистолет сработает, и боёк ударит по капсюлю, надо чтобы патрон и ствол были исправными. Но стреляет не пистолет, а система «человек–пистолет», в которой человек может оказаться неэффективным. Механизм эпилептогенной активности более сложен.

Как же практическому врачу, согласно данному определению, по рассказу больного, определить была ли у него в момент приступа «патологическая избыточная или синхронная нейронная активность головного мозга»? Какой субстрат в головном мозге вызвал эту активность? Именно субстрат, а не нечто эфемерное, так как функция не может без морфологии висеть в воздухе, подобно улыбке Чеширского кота. Этот субстрат и сопровождающая его функция, которых никто не видит, постоянные или временные, т.е. приступ «спровоцированный» или «неспровоцированный»? Современные рутинные методы (электроэнцефалография — ЭЭГ, нейровизуализация) не всегда выявляют причину, да и само наличие этой «патологической избыточной или синхронной нейронной активности головного мозга». К тому же, при некоторых состояниях, проявляющихся приступами, имеется «патологическая избыточная или синхронная нейронная активность головного мозга», однако их не относят к эпилептическим на том простом основании, что они, по мнению исследователя, являются «спровоцированными». Следовательно, данное определение прекрасно выглядит для теоретических изысканий, но не даёт реального инструмента врачу-практику. Возникает классический русский вопрос: «Что делать?». Ничего не остаётся, как по клиническим признакам попытаться дифференцировать эпилептический и неэпилептический приступы. Для эпилептического приступа характерны внезапность, ограниченность во времени, преходящая неврологическая дисфункция. Если повезет зарегистрировать — чрезмерный гиперсинхронный разряд корковых нейронов. Надеемся, что в будущем появится операциональное определение эпилептического приступа, которое позволит врачу сразу «определять», кого направлять, а кого не направлять к эпилептологу. Ведь в настоящее время диагноз эпилепсии ставится не всем переступившим порог кабинета данного специалиста.

Вот и настало время обсудить определение «эпилепсии».

Согласно определению ИЛАЕ в 2014 г. [255], **эпилепсией** считают заболевание головного мозга, отвечающее следующим критериям: 1) не менее двух неспровоцированных (или рефлекторных) эпилептических приступов с интервалом более 24 ч; 2) один неспровоцированный (или рефлекторный) приступ и вероятность повторения приступов, близкая к общему риску рецидива ($\geq 60\%$) после двух спонтанных приступов, в последующие 10 лет; 3) диагноз эпилептического синдрома.

Данное определение у думающего практика вызывает ещё больше оснований для тревоги.

Сложность реального установления «спровоцированности» и «неспровоцированности» эпилептических приступов мы ранее обсудили. Почему даются чёткие границы временного интервала 24 ч? Какие были для этого научные, а не волюнтаристские основания? Эпилептогенные механизмы работают как до 24 ч, так и после 24 ч. Врачам не стоит забывать о статистических ошибках первого и второго рода. Если у пациента было не менее двух неспровоцированных эпилептических приступов с интервалом менее 24 ч, то согласно этому определению у него нет эпилепсии.

У врача отсутствуют инструментарий и методика определения «вероятности повторения приступов, близкой к общему риску рецидива ($\geq 60\%$) после двух спонтанных приступов, в последующие 10 лет», особенно при сомнительных или противоречивых данных ЭЭГ и магнитно-резонансной томографии (МРТ). На основании каких строго обоснованных данных врач сможет определить, что риск рецидива составляет $\geq 60\%$, а не 37,5%? В реальной жизни сложно что-то прогнозировать даже на завтрашний день, а уж десятилетняя перспектива даже для простейших процессов является terra incognita.

Ну а третий пункт является классическим примером логического порочного круга, т.е. когда термин В, посредством которого определяется термин А, в конечном итоге сам определяется через термин А.

Обсудив международные определения эпилептического приступа и эпилепсии, рассмотрим, что же прогрессивно нового предложила в 2017 г. ИЛАЕ в области классификации этих предметов.

Глава 2

КЛАССИФИКАЦИИ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРИСТУПОВ И ЭПИЛЕПСИИ

Классификация, также классифицирование (от лат. *classis* — ряд и *facere* — делать) — деление объёма родового понятия (класс, множество) по определённым основаниям (*principium divisionis*, признаку, критерию) на виды (*partes divisionis*, подклассы, подмножества), которые в свою очередь делятся на подвиды и т.д.

Основание деления может быть существенным (естественная классификация), например таблица Д.И. Менделеева, и несущественным (вспомогательная классификация) — алфавитный каталог.

Каждый элемент совокупности объектов, которую охватывает классификация, должен попасть в то или иное подмножество. Главная цель классификации заключается в определении мест объектов в системе и установлении между ними связей.

Имеются определённые правила классифицирования.

Классификацию необходимо проводить только по одному конкретному основанию, чтобы не было пересечения понятий. Например, в делении «ткань делится на красную, синюю, тонкую, толстую» допущена ошибка, так как деление произведено не по одному основанию, а сразу по двум. То есть первое основание — цвет, вторым основанием является толщина.

Сумма членов классификации должна равняться объёму родового понятия. Все члены деления должны быть перечислены. Не должно быть неполной или с лишними видовыми понятиями классификации.

Подразделение на подклассы должно быть непрерывным.

Члены классификации должны взаимно исключать друг друга.

Характер классификации зависит от её цели. Например, с точки зрения домохозяйки, которая не читала труды Дарвина и Ламарка, всю существующую на нашей планете рыбу можно разделить на съедобную и несъедобную.

Для врача классификация должна носить прежде всего практический характер. Благодаря ей он должен получать конкретные алгоритмы диагностики и лечения. В настоящее время в эпилептологии основными являются классификации МКБ-10 и ILAЕ 2017 г. Начнём с МКБ-10, являющейся ведущей официальной классификацией, так как по ней ведётся статистический учёт, принимаются экспертные решения, назначаются льготные лекарства и т.д. Данная классификация в русскоязычной версии выглядит следующим образом.

Эпизодические и пароксизмальные расстройства (G40–G47)

G40 Эпилепсия.

G40.0 Локализованная (фокальная) (парциальная) идиопатическая эпилепсия и эпилептические синдромы с судорожными припадками с фокальным началом.

G40.1 Локализованная (фокальная) (парциальная) симптоматическая эпилепсия и эпилептические синдромы с простыми парциальными припадками.

G40.2 Локализованная (фокальная) (парциальная) симптоматическая эпилепсия и эпилептические синдромы с комплексными парциальными судорожными припадками.

G40.3 Генерализованная идиопатическая эпилепсия и эпилептические синдромы.

G40.4 Другие виды генерализованной эпилепсии и эпилептических синдромов.

G40.5 Особые эпилептические синдромы.

G40.6 Припадки grand mal неуточнённые (с малыми припадками [petit mal] или без них).

G40.7 Малые припадки [petit mal] неуточнённые без припадков grand mal.

G40.8 Другие уточнённые формы эпилепсии.

G40.9 Эпилепсия неуточнённая.

G41 Эпилептический статус.

G41.0 Эпилептический статус grand mal (судорожных припадков).

G41.1 Эпилептический статус petit mal (малых припадков).

G41.2 Сложный парциальный эпилептический статус.

G41.8 Другой уточнённый эпилептический статус.

G41.9 Эпилептический статус неуточнённый.

Прежде всего удивляет, почему в официальном для России документе вместо благозвучного научного термина «эпилептический приступ» используется бытовой и неблагозвучный термин «припадок» — очевидно, этот термин восходит к словарю Гасто [9]. Скорее всего, когда МКБ-10 переводили на русский язык, о таких этических нюансах попросту не задумывались.

Также в некоторых пунктах воедино сведены приступы, форма эпилепсии, эпилептический синдром, этиология эпилепсии, локализация или генерализация, т.е. имеет место пересечение понятий. Этим самым нарушаются общенаучные принципы классифицирования. Практическому врачу трудно понять, что подразумевается под терминами «другие», «другие уточнённые формы», «другие виды», «особые синдромы», «уточнённая», «неуточнённая». При таком подходе полностью отсутствует основание классификации, открывается широкое поле для произвольной трактовки. Как можно что-то лечить, если оно «неуточнённое»? Это аналогично тому, что объявить в международный розыск преступника, имеющего «неуточнённую внешность». Что же надо и как уточнить, чтобы отнести к «G40.8 Другие уточнённые формы эпилепсии»? Таким образом, в МКБ-10 имеется пересечение понятий; сумма членов классификации не равняется объёму родового понятия; подразделение на подклассы не является непрерывным; отсутствуют основания классификации, взамен которых вводятся неоперациональные термины «другие», «особые», «уточнённые», «неуточнённые». Эта рубрификация (МКБ) введена прежде всего для учёта, но не несёт практической нагрузки, так как неизвестно, чем различаются методы лечения нозологий под названием «другие», «другие уточнённые формы», «другие виды», «особые синдромы», «уточнённая», «неуточнённая».

С точки зрения практического врача, необходима классификация, в которой разграничиваются эпилептические приступы, формы эпилепсии, эпилептические синдромы. В свою очередь в них выделяются различные конкретные основания, например этиология, локализация, фокальность или генерализация. Ставится развернутый диагноз, на основании которого выстраивается алгоритм лечения. Классификация ILAЕ 2017 г. в каком-то приближении построена по данному принципу.

В ней разделяются две классификации — эпилептических приступов [257] и формы эпилепсии [614]. Это вызвано наличием в болезни как таковой (эпилепсии) аспектов, выходящих за рамки судорожных проявлений (эпилептических приступов), например этиология, время начала, данные нейровизуализации и т.п.

Создателям классификации пришлось кардинальным образом менять терминологию прежней классификации, так как они стремились сделать её понятной различным специалистам и пациентам. Приходилось учитывать этические, лингвистические, информационные и другие требования. Она должна была быть применимой к различным возрастным группам.

Имеются два варианта рабочей классификации приступов ILAE 2017 г. — в виде базовой и расширенной версий. В базовой классификации не приведены подтипы судорожных приступов. Использовать можно как базовую, так и расширенную классификации, в зависимости от желаемой степени детализации.

На *рис. 2.1* в русскоязычном и *рис. 2.2* в англоязычном вариантах представлена базовая рабочая классификация приступов ILAE 2017 г. На *рис. 2.3* в русскоязычном и *рис. 2.4* в англоязычном вариантах представлена расширенная рабочая классификация приступов ILAE 2017 г.

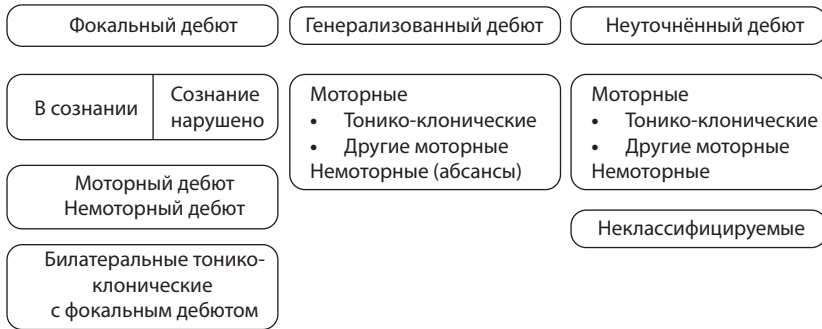


Рис. 2.1. Базовая рабочая классификация типов приступов Международной противэпилептической лиги 2017 г.

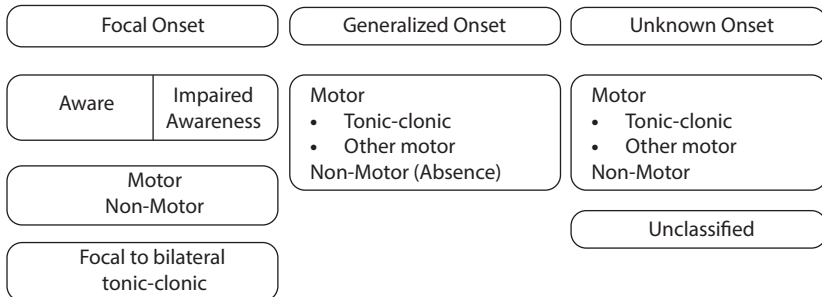


Рис. 2.2. The Basic ILAE 2017 Operational Classification of Seizure Types



Рис. 2.3. Расширенная рабочая классификация типов приступов Международной противэпилептической лиги 2017 г.

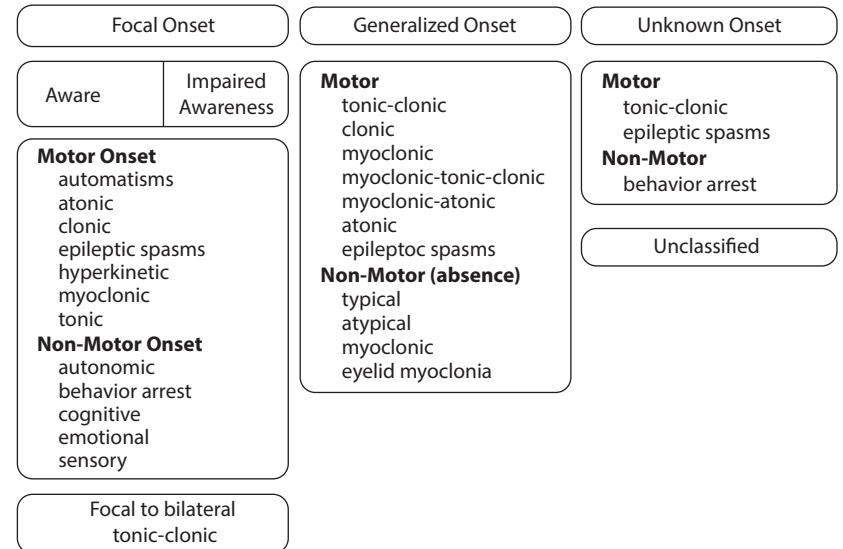


Рис. 2.4. The Expanded ILAE 2017 Operational Classification of Seizure Types

Одним из оснований предложенной классификации является «фокальность» или «генерализованность» дебюта. «Фокальный» приступ имеет происхождение из нейронных сетей, «ограниченных одной гемисферой». При последующем широком распространении он может стать «билатеральным тонико-клоническим» (теперь такой термин используется вместо «вторичногенерализованного»). Напротив, генерализованный приступ быстро вовлекает нейронные сети обеих гемисфер. Следует, впрочем, сразу пояснить всю условность такого подразделения. Термин «фокальный» берет своё начало в нейроанатомии (очаг аномальной электрической активности в определённом участке коры одной из гемисфер головного мозга). Напротив, термин «генерализованный» пришёл из нейрофизиологии (разряд патологической эпилептической активности на ЭЭГ, регистрируемый во время приступа по всем отведениям одновременно). Таким образом, разделение приступов на фокальные и генерализованные аналогично разделению крокодилов на зелёных и плоских (множества выделяются по разным принципам).

Дополнительную трудность привносит и недостаточное понимание на современном этапе патогенеза эпилепсии в целом и закономерностей распространения патологического возбуждения в структурах головного мозга в частности (именно этим и объясняется высокий процент неудач в хирургии эпилепсии — очаг эпилепсии и пути распространения патологической активности располагаются совсем не там (или не только там), где думают врачи).

Несмотря на существенный прогресс по сравнению с предыдущими классификациями, не все аспекты остаются ясными для клинициста, в особенности разделение приступов на генерализованные и с неизвестным началом.

В *табл. 2.1* приведены термины, используемые в обновлённой классификации приступов ILAE 2017 г. Где это возможно, была сохранена прежняя терминология из глоссария ILAE 2001 г. [137], но наряду с этим введён ряд новых терминов [256].

Классификация эпилепсии ILAE 2017 г. [614] является трёхуровневой (тип приступов, тип эпилепсии, эпилептический синдром). Идеальным является постановка диагноза на всех уровнях с определением этиологии эпилепсии.

На *рис. 2.5* в русскоязычном и *рис. 2.6* в англоязычном вариантах представлена классификация эпилепсии ILAE 2017 г.

На первом уровне, установив, что приступ является эпилептическим, врач должен определить его тип в соответствии с ранее рассмотренным

Таблица 2.1

**Термины, используемые в обновлённой
рабочей классификации типов приступов ILAE 2017 г.**

Термин	Определение
Типичный абсанс	Внезапное начало, прерывание текущей активности, отсутствующий взгляд, возможна кратковременная девиация глаз. Обычно пациент не реагирует на обращение к нему. Продолжительность — от нескольких секунд до ½ мин с очень быстрым восстановлением. ЭЭГ демонстрирует генерализованные эпилептиформные разряды во время приступа (хотя метод не всегда доступен). Абсанс по определению является приступом с генерализованным дебютом. Термин не является синонимом «отсутствующего взгляда», который также может встречаться при судорожных приступах
Атипичный абсанс	Абсанс с изменениями в тоне, которые являются более выраженными, чем при типичном абсансе; начало и/или прекращение не являются внезапными, часто ассоциированы с медленной нерегулярной генерализованной пик-волновой активностью на ЭЭГ
Заторможенность*	<i>См. Заторможенность поведенческих реакций</i>
Атонический (приступ)	Внезапная потеря или снижение мышечного тонуса без видимого предшествующего миоклонического или тонического компонента длительностью 1–2 с, включая мышцы головы, туловища, лица или конечностей
Автоматизм	Более или менее скоординированная двигательная активность, которая обычно возникает на фоне расстройства когнитивных функций, чаще с последующей амнезией. Часто напомуает контролируемые движения и может представлять собой изменённую двигательную активность, имевшую место до приступа
Вегетативные (автономные) приступы	Явное изменение функции вегетативной нервной системы, включающее изменение диаметра зрачков, потоотделение, изменение тонуса сосудов, терморегуляции, расстройства функции ЖКТ и сердечно-сосудистой системы
Аура	Внезапный субъективный феномен, специфичный для конкретного пациента, который может предшествовать приступу
Сознание в смысле бодрствования (aware)*	Осознание себя или способность ориентироваться в окружающем пространстве
Билатеральный*	Вовлекающий левую и правую стороны, хотя проявления билатеральных приступов могут быть как симметричными, так и асимметричными
Клонический (приступ)	Подергивание, симметричное или асимметричное, которое регулярно повторяется и включает одни и те же группы мышц
Когнитивный*	Относится к мышлению и высшим корковым функциям, таким как язык, пространственное восприятие, память и праксис. Предыдущий термин для аналогичного использования в контексте определения типа приступов был «психический»

Продолжение табл. 2.1

Термин	Определение
Сознание в смысле «разумение» (consciousness)*	Как субъективные, так и объективные аспекты состояния рассудка, включающие осознание себя как уникальной сущности, восприятие, реакции и память
Дакристический (приступ)	Сопровождающийся эпизодами плача, который не обязательно может быть связан с грустью
Дистонический (приступ)	Сопровождающийся устойчивыми сокращениями как синергических, так и антагонистических мышц, вызывающих атегоидные или скручивающие движения, которые могут вызывать неестественные позы
Эмоциональные приступы*	Приступы с эмоциями или появлением эмоции как ранней характерной черты, такими как страх, спонтанная радость или эйфория, смех (геластический) или плач (дакристический)
Эпилептические спазмы	Внезапное сгибание, растяжение или чередование сгибания и растяжения преимущественно проксимальных мышц и мышц туловища, которое обычно более длительное, чем миоклоническое, но не такое длительное, как тонический приступ. Могут возникнуть гримасы, кивки головы или мелкие движения глаз. Эпилептические спазмы часто развиваются в виде кластеров. Инфантильные спазмы в младенчестве являются наиболее известной формой, но эпилептические спазмы могут возникать в любом возрасте
Эпилепсия	Болезнь мозга, определяемая любым из следующих условий: (1) по крайней мере два неспровоцированных (или рефлекторных) приступа с интервалом > 24 ч; (2) один неспровоцированный (или рефлекторный) приступ и вероятность повторения приступов, близкая к общему риску рецидива (≥ 60%) после двух спонтанных приступов, в последующие 10 лет; (3) диагноз эпилептического синдрома. Эпилепсия считается разрешившейся у достигших определённого возраста пациентов с зависящим от возраста эпилептическим синдромом либо при отсутствии эпилептических приступов в течение 10 лет у пациентов, не использовавших антиэпилептические препараты не менее 5 лет
Миоклония век*	Подергивание век с частотой не менее 3 раз в секунду, как правило, с девиацией глаз вверх, длящееся, как правило, < 10 с, часто провоцируется закрытием глаз. В части случаев может сопровождаться кратковременной потерей ориентации
Приступ с «позой фехтовальщика»*	Тип фокального моторного приступа с вытягиванием одной руки и сгибанием в локте другой, имитирующий фехтование с рапирой. Также называется «судороги дополнительной моторной зоны»
Приступы в виде «цифры 4»*	Приступы, характеризующиеся разгибанием одной руки перпендикулярно туловищу (обычно контралатеральной эпилептогенной зоне в головном мозге) и сгибанием в локте другой руки, образующими цифру «4»
Фокальный (приступ)	Возникающий в сетевых структурах, ограниченных одним полушарием. Он может быть дискретно локализован или иметь более широкое распространение. Фокальные приступы могут возникать в подкорковых структурах

Термин	Определение
Билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным дебютом*	Тип приступов с фокальным дебютом, с сохранением или нарушением сознания, могут быть моторными или немоторными, затем характеризующиеся развивающейся билатеральной тонико-клонической активностью. Предыдущий термин — «вторично-генерализованные приступы с парциальным дебютом»
Геластический (приступ)	Взрывы смеха или хихиканья, обычно без соответствующего аффективного фона
Генерализованный (приступ)	Первоначально возникающий одномоментно, с быстрым вовлечением билатерально расположенных сетевых структур
Генерализованный тонико-клонический (приступ)	Билатеральные симметричные, иногда асимметричные тонические сокращения, а затем двустороннее клоническое подергивание мышц, обычно связанное с вегетативными явлениями и нарушением сознания. Эти приступы с самого начала охватывают сетевые структуры обоих полушарий
Галлюцинации	Составление композиции восприятия без соответствующих внешних стимулов, включая зрительные, слуховые, соматосенсорные, обонятельные и/или вкусовые стимулы. Пример: пациент слышит и видит разговаривающих людей
Заторможенность поведенческих реакций*	Заторможенность или пауза в деятельности, застывание, неподвижность, свойственная приступам с заторможенностью поведенческих реакций
Неподвижность*	См. <i>Заторможенность поведенческих реакций</i>
Нарушенное сознание (impaired awareness)*	См. <i>Сознание (awareness)</i> . Ослабленное или утраченное сознание является признаком фокальных судорог с нарушением сознания, ранее называвшихся сложными парциальными приступами
Нарушение сознания (impairment of consciousness)*	См. <i>Нарушенное сознание</i>
Джексоновский приступ	Традиционный термин, обозначающий распространение клонических подергиваний унилатерально через смежные части тела
Моторный	Любая форма вовлечения мускулатуры. Моторная активность может заключаться как в повышенном сокращении (положительная), так и в сниженном сокращении мышц (отрицательная) при продуцировании движений
Миоклонический (приступ)	Внезапное, краткое (< 100 мс) произвольное одиночное или множественное сокращение мышц или групп мышц с переменной топографией (аксиальная, проксимальная, мышцы туловища, дистальная). При миоклонусе движения повторяются менее регулярно и с меньшей продолжительностью, чем при клонусе
Миоклонико-атонический*	Генерализованный тип приступов с миоклоническими подергиваниями, предшествующими атоническому моторному компоненту. Этот тип приступов ранее назывался миоклонико-астатическим
Миоклонико-тонико-клонический	Одно или несколько билатеральных подергиваний мышц туловища, с последующим развитием тонико-клонического приступа. Первоначальные подергивания можно рассматривать как короткий пе-

Продолжение ↗

Окончание табл. 2.1

Термин	Определение
	риод клонуса или миоклонуса. Приступы такого типа характерны для ювенильной миоклонической эпилепсии
Немоторный*	Фокальный или генерализованный приступ, при котором не проявляется двигательная (моторная) активность
Распространение*	Распространение судорожной активности из одного мозгового центра на другой или вовлечение дополнительных сетевых структур мозга
Ответная реакция*	Способность адекватно отреагировать движением или речью на предъявленный стимул
Приступ	Преходящее появление признаков и/или симптомов, связанных с аномальной избыточной или синхронной активностью нейронов в головном мозге
Сенсорный приступ	Субъективно воспринимаемое ощущение, не вызванное соответствующими стимулами во внешнем мире
Спазм	См. <i>Эпилептический спазм</i>
Тонический (приступ)	Устойчивое нарастающее сокращение мышц продолжительностью от нескольких секунд до нескольких минут
Тонико-клонический (приступ)	Последовательность, состоящая из фазы тонического сокращения, за которой следует клоническая фаза
Бессознательный*	Термин «бессознательный» может использоваться в качестве сокращённого термина «нарушение сознания»
Неклассифицированный*	Может применяться по отношению к типу приступов, который не описан в классификации ILAE 2017 г. по причине недостаточной информации либо необычных клинических признаков. Если приступ не классифицирован в связи с недостаточной информацией о его начале, он может быть ограниченно классифицирован на основании доступных для интерпретации данных
Отсутствие ответа*	Неспособность адекватно отреагировать движением или речью на предъявляемый стимул
Версивный (приступ)	Длительное насильственное сопряжённое вращение глаз, головы и туловища или их отклонение латерально от центральной оси

Примечание. * Новый термин, разработанный в ходе создания рабочей классификации типов приступов ILAE 2017 г. Термины размещены в порядке англоязычного варианта.

ренной рабочей классификацией типов приступов ILAE 2017 г. (фокальный, генерализованный, неуточнённый).

На втором уровне определяется тип эпилепсии на основании дефиниции эпилепсии ILAE 2014 г. (фокальная, генерализованная, комбинированная, неуточнённая). При невозможности выявления эпилептического синдрома (отсутствие возможности проведения дополнительных методов обследования), т.е. перехода на третий уровень, тип эпилепсии является окончательным диагнозом.

Третий уровень — это конкретный эпилептический синдром, который является комплексным понятием, включающим в себя тип

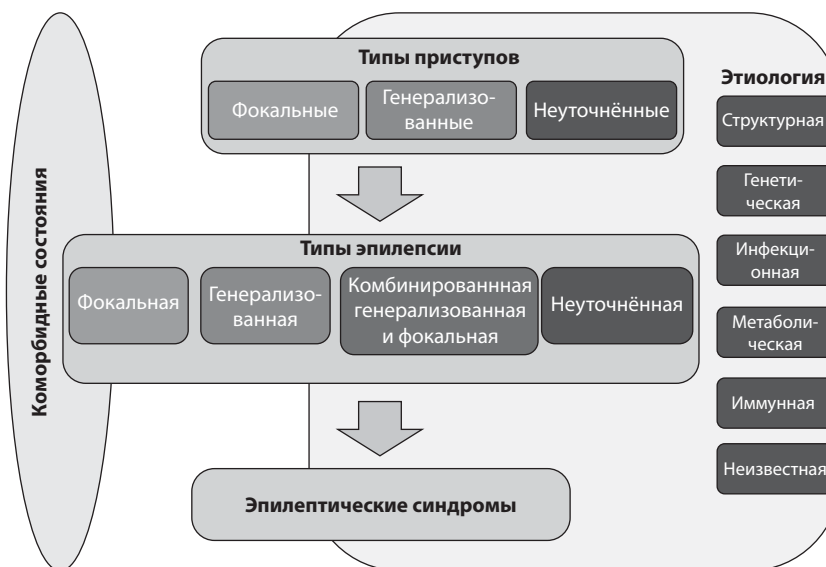


Рис. 2.5. Структура классификации эпилепсии ILAE 2017 г.

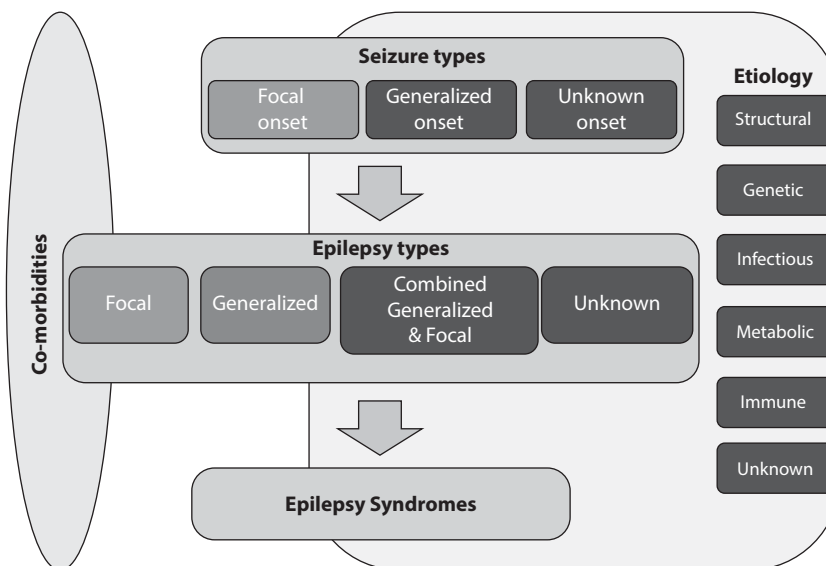


Рис. 2.6. Framework for Classification of Epilepsies ILAE 2017

приступа, характерные признаки на ЭЭГ, частую зависимость от возраста, провоцирующие факторы и в ряде случаев определённый прогноз. В настоящее время не существует признанных и непризнанных ПЛАЕ синдромов (т.е. нет «правильных» (например, детская абсанс-эпилепсия) и «неправильных» (например, синдром Дживонса) синдромов — мудрое решение членов ПЛАЕ).

Четвёртый уровень — установление этиологии эпилепсии (структурная, генетическая, инфекционная, метаболическая, иммунная, неизвестная). Этиологический диагноз может ставиться на каждом этапе диагностики.

Классификация типов эпилепсии по своим блокам не полностью соответствует классификации типов приступов. В типах имеются фокальные и генерализованные, которые, как мы обсудили, в действительности трудно дифференцировать. Отсутствуют комбинированные. Ведь формально переход фокального процесса в генерализованный, можно считать комбинированным, так как имеется их комбинация, грань между ними неуловимая и трудно верифицируемая. В типах эпилепсии, при отсутствии комбинированных приступов, появляется комбинированная эпилепсия. Как чёрная метка во всех классификациях идёт термин «неуточнённая».

Терминология всегда является предметом многолетних дискуссий. Особенно помогает в этом словарь синонимов. Произошли следующие нововведения. Заменяли термин «парциальный» на «фокальный». Исчезли простой (без потери сознания) и сложный (с потерей сознания) парциальные приступы. Они стали называться «фокальный с нарушением осознанности» и «фокальный без нарушения осознанности». Вместо «вторично-генерализованные тонико-клонические судороги» — «фокальный приступ с переходом в билатеральный тонико-клонический». Неискушённого в психологической терминологии врача окончательно запутали в «сознании» и «осознании». Если обратиться к англоязычной терминологии, то больше не употребляются следующие термины: «Complex partial», «Simple partial», «Partial», «Psychic», «Dyscognitive», «Secondarily generalized tonic-clonic». При переводе любого термина на русский язык может исказиться смысл, заложенный англоязычным автором. Через несколько лет появится новая терминология, которая, надеемся, реально поможет в практической деятельности.

Имеющиеся классификации ПЛАЕ являются прежде всего результатом компромисса, результирующей различных научных и практических векторов. Они не соответствуют классическим требованиям к классификациям, но на данный момент развития эпилептологии

оставляют практическому врачу пространство для маневра, а порой и отступления, прикрываясь, как щитом, термином «неуточнённая».

Что же делать практическому врачу при установлении диагноза? Наши рекомендации очень просты — типов приступов и форм эпилепсии ровно столько, сколько больных на свете страдает этим недугом, так как абсолютно идентичных приступов у разных больных в природе не бывает, а попытка загнать эти пароксизмальные события в прокрустово ложе классификации (пусть и самой «современной») в большинстве случаев ведёт только к усложнению проблемы — под одним и тем же названием разные врачи понимают разные типы приступов, а больные с совершенно разными клиническими проявлениями имеют идентичные диагнозы.

Поэтому в заключении следует максимально подробно описывать то, что реально происходит с пациентом, например: «...с приступами в виде ощущения дурноты, замедления речи, застывания, появления автоматизмов в правой руке по типу комканья носового платка, поворота головы влево...» — по крайней мере это будет полезнее для самого пациента и коллег, которые будут читать ваши заключения.

Вышеописанное, безусловно, не отменяет необходимости классификации по МКБ-10, но даёт дополнительную информацию, позволяющую опытному эпилептологу судить о типе приступов и даже (как в вышеизложенном примере) — о локализации очага эпилепсии.

Глава 3

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЭПИЛЕПСИИ

После головной боли эпилепсия является, очевидно, наиболее распространённым неврологическим заболеванием, а среди серьёзных, угрожающих жизни расстройств — самым частым. В мире насчитывается не менее 65 млн человек с таким диагнозом [499]. Заболеваемость эпилепсией в среднем составляет от 16 до 51 на 100 тыс. населения, распространённость — от 2,7 до 17,6 на 1000 населения [99].

Распространённость в развитых странах составляет 5,8 чел. на 1000 населения, в развивающихся странах — 10,3 чел. на 1000 населения в городских поселениях и 15,4 чел. на 1000 населения в сельских районах [513]. В Российской Федерации распространённость составляет 3,2 чел. на 1000 населения (Европейская часть — 3,1; Сибирь и Дальний Восток — 3,4; крупные города — 3,1; небольшие города и сельская местность — 3,7 чел. на 1000 населения соответственно) [1, 46].

Приведённые официальные данные свидетельствуют о том, что почему-то заболеваемость эпилепсией в России намного ниже, чем в развитых странах. Вряд ли эти цифры отражают истинное состояние дел. Если судить о распространённости эпилепсии по данным медицинских учреждений, то это будет аналогично оценке безработицы по числу зарегистрированных на бирже труда. К тому же в лечебных учреждениях может быть как ошибочная постановка диагноза эпилепсии (гипердиагностика), так и отсутствие диагноза эпилепсии у страдающего данным заболеванием (гиподиагностика).

Уровень заболеваемости эпилепсией представляет собой U-образную кривую, заболеваемость максимальна у детей первых лет жизни

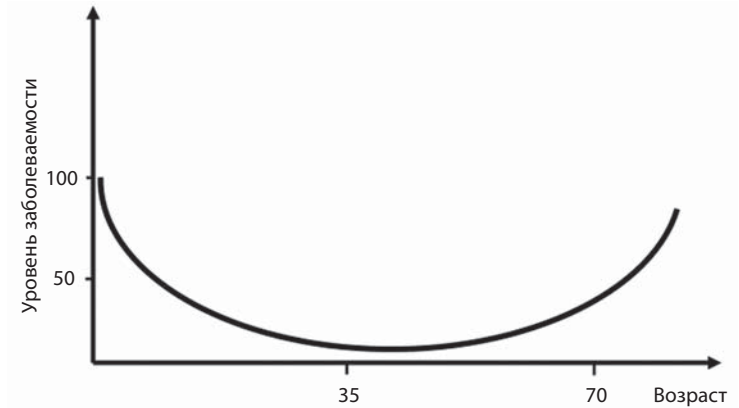


Рис. 3.1. Зависимость заболеваемости эпилепсией от возраста (схема)

и стариков (рис. 3.1), эти категории населения подвержены максимальному риску развития заболевания.

Заболеваемость и распространённость эпилепсии высоки у детей и подростков, у взрослых — преобладают на втором-третьем десятилетиях жизни, причём мужчины болеют чаще женщин. Эти показатели снижаются в популяции зрелого возраста и вновь увеличиваются у пожилых больных. Частота дебюта генетических генерализованных форм по мере взросления снижается и почти исчерпывается к концу второго десятилетия жизни. В то же время встречаемость фокальных форм эпилепсии неуклонно возрастает по мере старения населения.

Глава 4

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЭПИЛЕПСИИ

Дебют эпилепсии возникает только после формирования эпилептической системы. Эпилептическая система 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. Для развития эпилепсии необходимо формирование многокомпонентной эпилептической системы и срыв компенсаторных механизмов, регулирующих процессы торможения и возбуждения в нейронах коры головного мозга. Поддержание процессов эпилептогенеза может способствовать трансформации (патоморфозу) эпилептической системы и изменению клинической картины заболевания.

Согласно классификации ИАЕ 2017, выделяются структурные, генетические, инфекционные, метаболические, иммунные, а также с неизвестной этиологией причины эпилепсии. При этом у некоторых синдромов может быть несколько причин одновременно, например, туберозный склероз — структурная и генетическая; дефицит $GLUT_1$ — генетическая и метаболическая.

4.1. Инициальное повреждение

Несмотря на стремительное развитие знаний о генетических, иммунных и метаболических причинах эпилепсии, одной из основных при-

чин её развития по-прежнему остаётся резидуальное или процессуальное поражение головного мозга с развитием структурного и/или функционального его дефекта. Обусловленное внешним воздействием повреждение головного мозга, служащее причиной эпилепсии, в англоязычной литературе обозначается термином «initial precipitating injury». Дословно это можно перевести как «начальное провоцирующее повреждение». В русскоязычной литературе почему-то опускается слово «провоцирующее», в результате чего выпадает одна из характеристик патологического процесса; используется термин «инициальное повреждение» (ИП). Под ним понимается любое повреждающее воздействие, которое характеризуется структурным и функциональным дефектом головного мозга и может впоследствии приводить к развитию эпилепсии. Термин применим к тем повреждениям, которые часто сопровождаются неврологической симптоматикой; способны включать механизмы эпилептогенеза, а в перспективе — вызывать дебют заболевания.

Повреждение головного мозга, которое может носить резидуальный или процессуальный характер, является основной составляющей эпилептической системы при фокальной эпилепсии (ФЭ). В некоторых случаях, например при формах неизвестной этиологии, структурный компонент повреждения может не выявляться современными инструментальными методами исследования, формируя предположение о «вероятно симптоматической» природе эпилепсии.

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, её 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.

Нельзя исключить роль генетических факторов в развитии ФЭ, 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 на-

рушению 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 киндинга (стойкого изменения функционального состояния отдельных зон головного мозга, возникающего в результате их постоянной подпороговой стимуляции). Предполагается, что под воздействием эпилептических приступов происходит стимулирование функциональной и морфологической перестройки эпилептической системы (нейронных сетей, ГАМКергических нейротрансмиттерных систем и др.), своего рода индуцированный эпилептическими приступами эпилептогенез.

Очевидно, вероятность развития эпилепсии зависит от возраста пациента на момент повреждения и характера последнего. Например, перинатальное нарушение кровообращения служит причиной эпилепсии у детей в 38–67% случаев [259], а у взрослых развитие эпилепсии после ишемического инсульта отмечается лишь у 2–4% больных [449]. В то же время после боевой травмы мозга эпилепсия развивается у 35–45% раненых [176].

Реакция головного мозга на ИП обуславливается процессами его развития и созревания. Так, R. Jacobs и соавт. (2007), изучив 38 детей со структурными изменениями лобных долей, делают вывод, что повреждения, полученные в среднем детском возрасте (с 5 до 10 лет) отличаются наиболее благоприятным прогнозом, что, возможно, объясняется большими возможностями для компенсации в этот период, характеризующийся пиком синаптогенеза и развитием дендритного дерева [355].

От момента инициального повреждения до развития симптомов эпилепсии проходит определённое время, которое обозначается термином «латентный период» (ЛП). Длительность такого периода зависит от локализация очага, характера повреждения, возраста пациента. 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) [335].

У большинства пациентов с эпилепсией, развившейся после нейроинфекции, клинические проявления заболевания соответствуют медиальной височной эпилепсии (МВЭ), что, очевидно, объясняется развитием у них вторичного повреждения медиальных височных структур.

Так, по данным A. Donaire и соавт. (2007), у пациентов с эпилепсией, перенёвших менингит и/или энцефалит, при обследовании в 9 случаях из 12 выявлялась двусторонняя гиппокампальная атрофия, что отличало этих больных от лиц с фебрильными судорогами (ФС), у которых в 11 случаях из 14 определялась односторонняя атрофия гиппокампа. Авторы отмечают, что двусторонняя гиппокампальная атрофия с трудом выявляется при визуальном анализе МРТ и требует проведения волюметрического МРТ-исследования височных долей мозга [232].

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 [648].

Инициальное повреждение может приводить к вторичному повреждению медиальных височных структур с развитием симптомов, характерных для МВЭ, являющейся самой частой формой ФЭ у взрослых и служащей основной моделью изучения влияния ИП на головной мозг. К одной из форм последнего M. Majores и соавт. (2007) относят ФС. После длительного латентного периода, продолжающегося нередко более 10 лет, заболевание реализуется уже афебрильными приступами в рамках МВЭ. Процессы, происходящие в течение ЛП (т.е. процессы эпилептогенеза), не могут быть изучены у людей в силу отсутствия в этот период приступов, а следовательно, и показаний к оперативному лечению [465].

При ЧМТ потеря нейронов в гиппокампе происходит в результате как прямого воздействия травмы, так и возникающей гипоксии и ишемии. К атрофии гиппокампа приводит персистенция приступов, обусловленное любым из типов инициального повреждения, в том числе и экстратемпоральной локализации.

Феномен «темпорализации» эпилепсии, возникшей в результате различных ИП, был описан многими авторами у людей с неокортикальными эпилептогенными повреждениями и у экспериментальных животных. В связи с этим W. Blume (2007) заключает, что травма может как сразу приводить к потере нейронов в медиальных структурах височной доли, так и к фокальным посттравматическим приступам в других зонах коры, которые неизвестным пока образом ведут к потере нейронов гиппокампа и провоцируют височные приступы [140].

Глиоз и потерю нейронов в медиальных структурах височной доли может вызвать не только сама травма, но и её осложнения, такие

как гипоксия и ишемия. Ретроспективное изучение мозга 572 пациентов с височной и 73 пациентов с экстраемпоральной эпилепсией при помощи метода количественного подсчёта клеток, выполненное G. Mathern и соавт. (2002), позволило установить, что:

- длительное персистирование приступов у больных ВЭ ассоциировано со снижением нейрональной плотности во всех полях гиппокампа. Снижение плотности не связано с потерей нейронов при инициальном повреждении; оно встречалось во всех группах пациентов; встречалось после 30 лет болезни и не было следствием старения;
- резистентные приступы, исходящие из гиппокампа у детей, не ассоциируются с нейрональным повреждением, а связаны с нарушением постнатального развития гранулярных клеток и аномальным спраутингом аксонов.

Исходя из полученных данных, авторы заключают, что ГС является приобретённой патологией, и большая часть потери нейронов происходит при ИП. Кроме того, существует прогрессирующее повреждение гиппокампа от резистентной ВЭ независимо от патологии. Следовательно, потеря нейронов гиппокампа может быть следствием повторных лимбических приступов в течение 30 лет или более, но вряд ли вызовет склероз гиппокампа, если не будет также и ИП [477].

Согласно данным A. Pitkanen и соавт. (2002), при экспериментальном эпилептическом статусе (ЭС) у крыс, индуцированном электрической стимуляцией миндалины, потеря нейронов гиппокампа коррелирует с длительностью воздействия электротока, а не с числом спонтанных приступов, что также иллюстрирует ведущую роль ИП в её развитии [564].

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 [4, 156].

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.

В проведённом нами исследовании [26] инициальное повреждение мозга, послужившее причиной развития структурной фокальной эпилепсии (СФЭ), выявлено у 28,2% обследованных. Длительность латентного периода обратно пропорциональна возрасту на момент ИП: повреждения, полученные в детском возрасте, характеризовались длительным ЛП; полученные в зрелом и пожилом — коротким. Характер ИП влияет на клинические особенности и прогноз СФЭ. Так, нейроинфекции характеризуются коротким ЛП, высокой частотой приступов и неблагоприятным прогнозом, а гипоксически-ишемические поражения мозга — длительным ЛП, редкими приступами и высокой частотой достижения ремиссии.

4.2. Патоморфоз 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 удаётся выявить), или развиваться под влиянием искусственных факторов среды, в числе которых, к примеру, фармакотерапия. Во втором случае патоморфоз является индуцированным, генетически не закреплённым и менее стойким, что не исключает обратное развитие признаков заболевания после прекращения действия индуцирующих факторов [45].

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%-ный контроль над приступами при сохранении высокого качества жизни и фармакорезистентное течение заболевания с низким качеством жизни. Ведущим фактором, способным индуцировать оба вышеизложенных варианта развития событий, является антиэпилептическая фармакотерапия (АЭТ). На сегодняшний день АЭТ является наиболее эффективным методом лечения эпилепсии, применение которого позволяет в среднем у 75% пациентов успешно контролировать приступы.

С другой стороны, АЭП могут стать источником формирования нежелательных тенденций в клинико-нейрофизиологической картине заболевания. Круг вопросов, определяющих влияние АЭТ на патоморфоз заболевания, связан со своевременностью и рациональностью стартового и последующего лечения, фармакокинетическими эффектами АЭП, межлекарственным взаимодействием, вопросами замены одного АЭП на другой, применением дженериковых аналогов (воспроизведённых лекарственных препаратов), лекарственным мониторингом АЭП, комплаентностью, нежелательными парадоксальными реакциями и побочными явлениями, особенностями применения у мужчин и женщин в разных возрастных группах [136, 671].

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 [19].

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: качество диагностики, антиэпилептическая терапия, провокаторы приступов, инициальное повреждение головного мозга, коморбид-

ные 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 могут меняться в зависимости от пола и возраста пациентов [53].

Инициальное повреждение рассмотрено ранее, остальные факторы патоморфоза будут обсуждаться в последующих разделах.

Глава 5

ПРОВОКАТОРЫ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ 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 *неизвестной этиологии и структурной* формами фокальной эпилепсии указывают на наличие одного или более факторов, повышающих вероятность возникновения эпилептических приступов [36]. К наиболее распространённым индуцирующим факторам относятся стресс, депривация сна, физическая активность, приём алкоголя, некомплаентность, замена оригинальных АЭП на аналоги, приём препаратов, снижающих порог возбудимости нервных клеток, проведение оперативных вмешательств с применением наркоза, 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 МВЭ, при которой страдают структуры головного мозга, в норме отвечающие за эмоции, поэтому в этой группе о провоциру-

ющем 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 генетическими 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 (ИГЭ) [584].

Некоторые авторы предлагают с целью провокации приступов при проведении ЭЭГ-видеомониторинга за 1–4 недели в домашних условиях снижать дозировку применяемого антиэпилептического средства [686]. ЭЭГ-видеомониторинг, особенно проводимый с провокацией приступов, не является абсолютно безопасной процедурой. Пациенты подвергаются риску травматизации из-за увеличения частоты и/или интенсивности приступов или изменения типа приступов. Основными проблемами, с точки зрения безопасности, являются следующие: неконтролируемое поведение (иктальная и постиктальная агрессия, самоповреждающее поведение, психоз); травмы, связанные с припадками (падения, эпилептический статус); проблемы, связанные с применением электродов, особенно имплантированных. С целью профилактики этих явлений для некоторых пациентов используются специальные удерживающие средства, амортизирующие ковры либо наблюдающий персонал, а также соответствующие медикаменты для лечения психоза и «детские» комнаты [606].

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 серьёзным 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. Приём алкоголя может сопровождаться некомплаентностью, депривацией сна, стрессом, гиперактивностью, ЧМТ, которые потенцируют комплексный нежелательный провоцирующий эффект.

Некомплаентность при приёме АЭП является мощным провокатором приступов. Проблемы комплаентности, в силу их значимости в эпилептологии, вынесены нами в отдельный раздел данной монографии.

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 ещё и побочные эффекты, не наблюдаемые ранее при приёме оригинальных АЭП. Нерациональная (быстрая или одномоментная) замена оригинального препарата на дженериковый аналог может способствовать ухудшению контроля над приступами и формированию фармакорезистентного 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% удаётся достичь повторного контроля над приступами. При этом нередко для достижения повторного успеха возникает необходимость приёма более высоких доз АЭП и перехода на политерапию.

Некорректно назначенные противосудорожные препараты также могут аггравировать приступы [25].

Приём 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 ЦНС, ноотропы, симпатомиметики, анальгетики, средства для наркоза (энфлуран), гипогликемические, гормональные, антигистаминные препараты, цитостатики, антибиотики. Высокой проконвульсивной активностью обладают бронходилататоры (аминофиллин, теофиллин) [738].

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 приём АЭП. Для снижения риска провокации приступов во время и после оперативного вмешательства рекомендуется соблюдать стандартный режим приёма 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 ведёт 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 генетической генерализованной эпилепсии, легко провоцируются глубоким, учащённым дыханием.

Высокая температура тела, сопровождающаяся лихорадкой, может провоцировать у детей младшего возраста фебрильные приступы. 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 ускорению метаболизма 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. Всё 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 [44]. 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 вышперечисленного, триггерными факторами могут выступать зрительная стимуляция, мыслительная деятельность, автоматические движения (печатание на машинке), приём 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. Наличие данного типа приступов у пациента не требует обязательного установления диагноза «эпилепсия» [62].

Рекомендации практическому врачу. Врач должен прежде всего для себя, посредством сбора анамнеза и беседы с родственниками, выяснить основные провокаторы приступов у конкретного больного. Даже если не удаётся корректно установить провокаторы, нужно исходить из того, от чего чаще страдают. Основными провокаторами приступов могут быть замена препарата на аналог, снижение дозы или отмена препарата, недосыпание, приём алкоголя, менструация, лихорадка.

Лучше перестраховаться и сообщить пациенту о большем количестве провокаторов приступов, чем ограничиться выдачей ему стандартного общеизвестного краткого списка. Например, больному необходимо санировать все хронические очаги инфекции (кариозные зубы, тонзиллит), которые при экзacerbации патологического процесса могут вызвать повышение температуры, провоцирующее приступы. Как это ни странно звучит, но больной должен бояться нарушить режим не меньше, чем самих приступов. Мощным дисциплинирующим фактором является ведение дневника приступов, точнее, развернутого дневника самонаблюдения и самоконтроля. При таком подходе пациент, выйдя из кабинета врача и оказавшись вне его досягаемости, занимает активную позицию в лечебном процессе, что способствует повышению его эффективности.

Глава 6

ОСНОВНЫЕ ФОРМЫ ЭПИЛЕПСИИ У ВЗРОСЛЫХ

6.1. Ювенильная миоклоническая эпилепсия

Ювенильная миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ) — одна из самых распространённых форм генетических генерализованных эпилепсий (ГГЭ). Основной отличительный признак ЮМЭ — миоклонические приступы с дебютом в подростковом возрасте. ЮМЭ клинически и генетически гетерогенна, что объясняется наличием различных патологических механизмов [745].

Историческая справка. Первое упоминание о ЮМЭ встречается во французской литературе в 1867 г. в работах Herpin [326], затем тщательное описание миоклоний было дано в 1899 г. в трудах Rabot [571]. Интермиттирующий характер приступов при ЮМЭ в отличие от прогрессирующей миоклонической эпилепсии и миоклоний при нейродегенеративных заболеваниях был подчёркнут в 1903 г. Lundborg [455].

Приблизительно в то же время Janz и Christian [358] (Германия) и Castells и Mendilaharsu [175] (Уругвай) дали описание ЮМЭ как отдельного синдрома ГГЭ, а спустя век в литературе появилось описание первого случая заболевания. Однако в связи с разночтениями в определениях термин ЮМЭ для описания данного эпилептического синдрома был окончательно принят в англоязычной литературе только в 1980-х годах [92].

Эпидемиология. ЮМЭ диагностируется в 26% случаев ГГЭ и в 10% всех случаев эпилепсии [359, 459], однако сохраняется большой процент ошибочной и поздней диагностики данного синдрома [295].

У женщин заболевание встречается несколько чаще, чем у мужчин [504, 542]. В структуре ЮМЭ соотношение лиц женского и мужского пола составляет 615:515 (на основании десяти проведённых обследований [359]). Только в одном исследовании наблюдается соотношение мужского и женского пола 33:20 [222]. По данным последнего ирландского исследования, выявляется превалирование женского пола над мужским [504].

Возраст дебюта ЮМЭ варьирует в широком диапазоне с пиком в возрасте 12–18 лет [83, 359]. Как правило, миоклонии появляются раньше, чем генерализованные тонико-клонические приступы [236]. Дебют ЮМЭ наблюдается раньше при наличии феномена фотосенситивности [49, 50, 644, 726].

Этиопатогенез. Патология имеет генетическую основу [95], тип её наследования не установлен [271].

ЮМЭ считается генетически гетерогенным синдромом. Типично наличие случаев ГЭ у родственников пациента. По последним данным, ЮМЭ развивается в результате мутации одного гена [200, 222], однако встречаются случаи сложного наследования данной формы ГЭ. В некоторых случаях возникновение ЮМЭ носит спорадический характер, в других случаях в семье пациента с ЮМЭ могут наблюдаться другие синдромы в рамках ГЭ, в некоторых случаях ЮМЭ наследуется по аутосомно-доминантному типу. Однако пациенты этих различных групп клинически неразличимы по известным в настоящее время диагностическим критериям. Данные о различных типах наследования могут лежать в основе более точных диагностических критериев, разработанных с учётом детальной классификации ЭЭГ-паттернов, оценки пенетрантности и выбора моделей анализа сцепления между генными локусами [124]. Гены, ассоциированные с развитием ЮМЭ, картированы на 6p- и 15q-хромосомах [241, 291, 441, 710]. У пациентов с ЮМЭ описаны мутации гена *CACNB4* (на 2q-хромосоме) [248], гена *CLCN2* (на 3q-хромосоме) [208, 316], гена *GABRA1* (5q-хромосоме) [200] и гена *EFHC1* (на 6p-хромосоме) [645].

Все известные мутации предположительно влияют на нейрональную возбудимость посредством различных механизмов (как ионных, так и неионных). Как данные механизмы взаимодействуют со средовыми факторами, пока остаётся неизвестным. Vijai и соавт. [693] высказывают мнение, что полиморфизм гена калиевых каналов может predisполагать к развитию ЮМЭ с последующей экспрессией гена *KCNQ3*, ответственного за развитие ЮМЭ в определённом возрасте. Полиморфизм гена калиевых каналов *KCNJ10* предположительно ассоциирован с развитием типичных для ЮМЭ приступов [160].

В некоторых исследованиях была показана заинтересованность хлорных каналов. Так, в семьях с мутацией в гене *CLCN2* на 3q-хромосоме, который кодирует Cl⁻-2 потенциал-зависимые хлорные каналы, предполагается существование дефекта ГАМК-опосредованного торможения. Изменения ГАМК-опосредованного торможения имеются в случае аутосомно-доминантного наследования ЮМЭ. Мутация в гене *GABRA1*, обнаруженная в случае аутосомно-доминантного наследования ЮМЭ, кодирует мутантную α1-субъединицу рецептора GABA_A, но функциональный эффект в виде изменения потоков Cl⁻ и, следовательно, нейронального торможения зависит от числа мутантных субъединиц и их расположения в пентамерной структуре лиганда ионного канала [269]. Мутации в гене *EFHC1* могут иметь более сложные эффекты, ассоциированные с развитием ЮМЭ [645]. У животных белок EFHC1 не является белком ионного канала, но он увеличивает кальциевые потоки в R-типе потенциал-зависимых кальциевых каналов и способствует кальций-зависимому апоптозу; эти эффекты частично нивелированы мутациями, имеющими место при ЮМЭ [645]. Таким образом, данные мутации, изменяя активность апоптоза, препятствуют нормальной постнатальной гибели нейронов ЦНС человека. Это может приводить к повышенной плотности нейронов и формированию замкнутых циклов постоянной циркуляции возбуждения. Микродисгенезии при ЮМЭ могут быть видимым проявлением данного процесса, который также может быть связан с возрастом дебюта приступов.

Мутации также могут приводить к дестабилизации кальциевого гомеостаза и, следовательно, повышению чувствительности к депривации сна и другим провоцирующим факторам у пациентов с ЮМЭ. Однако мутации в гене *EFHC1* были обнаружены только в 6 из 44 семей, другие авторы предполагают, что ещё неизвестные мутации могут располагаться в интронах регуляторных областей [574, 645]. Подобным образом, ген *BRD2*, мутация в котором была обнаружена Pal и соавт. [543], предположительно, является ядерным регулятором транскрипции и представителем семейства генов, экспрессируемых в процессе развития человека, и может иметь значение для развития ЮМЭ в определённом возрасте.

Патогенез ЮМЭ не установлен. Несмотря на наличие детально описанных клинических проявлений, проведённые исследования обращают внимание на развитие данного синдрома в результате различных патофизиологических механизмов [95, 745].

Одним из возможных звеньев патогенеза может являться снижение пластичности коры головного мозга [642]. Определённую роль

играют увеличение [384] или уменьшение [532] объёма серого вещества головного мозга в лобных отделах, атрофия таламуса и нарушение корково-таламических связей [384].

ЭЭГ и другие нейрофизиологические исследования, проводимые в том числе в отношении пациентов с рефлекторными приступами, провоцируемыми умственными нагрузками, письмом, составлением плана действий, предоставляют данные о наличии различной регионарной лобной гипервозбудимости во многих случаях [745]. Однако ни подобные электрофизиологические находки, ни чувствительность к вышеперечисленным факторам не являются универсальными при ЮМЭ, они могут отсутствовать в типичных случаях данного синдрома, а могут наблюдаться в рамках других синдромов ГГЭ. Вопрос о связи ЮМЭ с феноменом фотосенситивности остаётся открытым. Наличие клинических и ЭЭГ-признаков лобной эпилепсии и генетической фотосенситивной затылочной эпилепсии свидетельствует о нозологической неоднородности ЮМЭ как синдрома ГГЭ.

Классические исследования, проведённые Gloor [284], предполагают существование кортиконуклеарной теории возникновения генерализованных эпилепсий. Данная теория постулирует наличие лежащей в основе генерализации корковой гипервозбудимости и аномального таламокортикального взаимодействия. Генетические модели генерализованной эпилепсии на животных подтверждают значение таламокортикальной циркуляции в развитии генерализованной пик-волновой активности. Было выдвинуто предположение, что генетически детерминированная дисфункция таламокортикальных нейронов ассоциирована с аномальной возбудимостью. С высокой степенью вероятности невыраженные, однако имеющие большое значение, нейрохимические и морфологические изменения имеют место при всех остальных формах ГГЭ. Meencke и Janz [481], Meencke и Veith [482] описали наличие микродисгенезий, предположительно, вследствие нарушений нейрональной миграции, что, однако, требует дальнейшего подтверждения [533].

Клинические проявления. ЮМЭ представляет собой возраст-зависимое заболевание. Дебют приступов обычно наблюдается в подростковом возрасте, однако известны случаи позднего дебюта ЮМЭ (в начале третьей декады жизни, реже в интервале от 37 до 39 лет) [207, 282, 472]. Заболевание характеризуется наличием трёх видов приступов: миоклонических, генерализованных тонико-клонических приступов (ГТКП) и абсансов.

Для синдрома наиболее характерны миоклонические приступы, проявляющиеся в виде кратковременных, симметричных или асим-

метричных, быстро распространяющихся мышечных подергиваний, чаще всего в экстензорах рук и мышцах плечевого пояса (у 50% больных), реже в мышцах нижних и верхних конечностей одновременно (30–40%). Иногда наблюдаются астатические приступы с падением (10%), редко миоклонии захватывают мышцы лица и шеи (10%). Потеря сознания во время приступа не характерна.

Как миоклонии, так и ГТКП часто возникают утром в течение часа после пробуждения, после дневного сна, вечером в период засыпания и ночью при внезапном пробуждении. У трети пациентов заболевание дебютирует с ГТКП, миоклонические приступы присоединяются позже.

Миоклонус варьирует по своей интенсивности и часто игнорируется больными до присоединения ГТКП. Следовательно, для его выявления в прошлом необходим тщательный расспрос. Миоклонические приступы обычно не доставляют пациентам серьёзного неудобства, и многие предпочитают не принимать препараты ради избавления от симптомов. С другой стороны, для многих больных неприятно частое напоминание об имеющейся у них эпилепсии в виде миоклоний и/или абсансов.

Наиболее активными провоцирующими факторами являются депривация сна (70%), внезапное пробуждение (30%), ритмическая фотостимуляция (20–25%), реже — употребление алкоголя и психоэмоциональная нагрузка. Заболевание отличает высокая фотосенситивность. Под воздействием депривации сна или при внезапном пробуждении может возникать генерализация приступов.

Следует отметить, что отмечается «перекрытие» клинических признаков, используемых для диагностики ЮМЭ и генетической фотосенситивной затылочной эпилепсии (ГФЗЭ) [654]. Например, зрительные ауры и девиация головы в начале приступа до утраты сознания — характерные симптомы ГФЗЭ — часто выявляются и у больных с ЮМЭ. Также иногда встречается сосуществование миоклонических приступов и окципитальных спайков на ЭЭГ у ряда пациентов с обоими синдромами [654].

За пациентами с ЮМЭ необходим длительный контроль ввиду того, что, несмотря на подавление приступов вальпроатами, в 80% случаев [167] таким пациентам требуется пожизненная терапия.

Данные ЭЭГ. Типичные аномалии на ЭЭГ — билатеральные или односторонние полиспайки или полиспайк-волновые комплексы с частотой 4–6 в секунду с акцентом в передних отведениях; возможно возникновение спайков и волн в ответ на прерывистую фотостимуляцию [620].

Разряды полипик-волновой активности могут быть как субклиническими, так и сопровождаться миоклоническими судорогами. Частота выявления ЭЭГ изменений в межприступном периоде при ЮМЭ составляет более 80%, поэтому диагностика этой формы эпилепсии редко вызывает затруднения (рис. 6.1). Следует отметить довольно высокий процент случаев (20–25%) обнаружения на ЭЭГ амплитудных асимметрий (преобладание амплитуд эпилептиформных комплексов в одном из полушарий или бифронтально), а также отчётливых региональных паттернов (региональное замедление или региональная эпилептиформная активность), нередко принимаемых за проявления парциальной эпилепсии. Сопоставление с типичной клинической картиной в этих случаях позволяет установить точный диагноз.

Феномен фотосенситивности наблюдается в 30%, чаще у женщин, однако ЮМЭ и фотосенситивность наследуются независимо.

Наскальпная ЭЭГ выявляет наличие фокальной интериктальной эпилептиформной активности в 30,3% случаев ЮМЭ, по данным Panayiotopoulos и соавт. [544], фокальных изменений ЭЭГ всех видов в 36,7% случаев [71].

Panayiotopoulos и соавт. [544] высказывают мнение об аггравации приступов на фоне умственной нагрузки. P. Wolf подчёркивает наличие типичного фронтотентального преобладания иктальной ЭЭГ-активности [727].

Данные нейровизуализации. Хотя ЮМЭ считается формой ГГЭ, обнаруживаемые при нейровизуализации структурные и функциональные изменения в головном мозге предполагают наличие лежащих в основе данных изменений аномалий. Исследования показали наличие изменений в медиальных лобных структурах [725], а в некоторых случаях и более обширные аномалии. Используя метод магнитно-резонансной спектроскопии (МРС), Savic и соавт. [610] показали уменьшение N-ацетиласпартата (NAA) в лобной доле при ЮМЭ, в последующем отметив данную особенность для пациентов с ЮМЭ без тонико-клонических судорог [611]. Эти исследователи показали снижение уровня холина и миоинозитола в таламусе как в случае с тонико-клоническими приступами, так и в случае без них. Mory и соавт. [498], изучая данные МРС у пациентов с ЮМЭ, отметили снижение соотношения (NAA)/фосфокреатинин у девяти из десяти пациентов. Подобные данные были получены Bernasconi и соавт. [125] у 12 из 20 пациентов с ГГЭ. Двенадцать пациентов этой группы страдали ЮМЭ, но анализ для последних отдельно не проводился.

При совместном применении ЭЭГ и функциональной магнитно-резонансной томографии (ФМРТ) у пациентов с ГГЭ, включая случаи



Рис. 6.1. Нелатерализованный спайк-волновой разряд на нормальном фоне у молодого пациента с ЮМЭ после раннего насильственного пробуждения

ЮМЭ, была отмечена билатеральная таламическая активация с увеличением зависимого от уровня насыщения крови кислородом сигнала (blood oxygenation level-dependent (BOLD) signal) на фоне билатеральной пик-волновой активности у большинства пациентов и билатеральная инактивация лобных, теменных и задних цингулярных областей [67]. Данные исследования подтверждают ранние предположения, основанные на клинических и ЭЭГ-данных, что лобная кора некоторым образом заинтересована при ЮМЭ.

Биохимические исследования. Биохимические исследования также преследовали цель обнаружить системные метаболические аномалии, которые воздействуют на кортикальную функцию при генерализованных эпилепсиях. Rainesalo и соавт. [573] отметили снижение захвата ГАМК тромбоцитами у пациентов с ЮМЭ и увеличение активности каталитического фермента ГАМК-трансаминазы, что может указывать на церебральную ГАМКергическую дисфункцию. Те же авторы отметили увеличение иктального уровня глутамата в плазме, который значительно не менялся в постприступном периоде [572]. Эти данные подтверждают предположения, выдвинутые ранее в некоторых работах [356].

Особенности диагностики. Ввиду того, что миоклонус может не беспокоить пациента, часть больных обращается за медицинской помощью при возникновении абсансов или генерализованных присту-

пов. Поэтому всех взрослых с генерализованными тонико-клоническими приступами необходимо активно расспрашивать о наличии в анамнезе миоклонических приступов, дебютировавших в подростковом возрасте, для исключения ЮМЭ.

Основными трудностями, возникающими при диагностике ЮМЭ, являются неправильное установление эпилептического синдрома (из-за нетщательного сбора анамнеза) [667], неверная трактовка данных ЭЭГ (выявление «региональной эпилептиформной активности» или «феномена вторичной билатеральной синхронизации» с последующим неверным умозаключением о том, что данные находки являются не просто ЭЭГ-феноменами, а патогномоничными признаками ФЭ) [138], а также ошибочное мнение, что ЮМЭ отличается благоприятным прогнозом, поэтому после нескольких лет отсутствия приступов лечение может быть отменено [167].

Приступ миоклонии может быть ошибочно расценен как фокальный моторный приступ. Для правильной постановки диагноза необходимы тщательный анамнез и точное описание приступов. Ошибки в диагностике могут повлечь за собой неадекватную терапию, неэффективность которой приведёт к классификации подобного случая как рефрактерного к лечению.

Пациентам с ЮМЭ может быть ошибочно поставлен диагноз генетической эпилепсии с генерализованными тонико-клоническими приступами [77]. Опять же необходимы тщательный сбор анамнеза и детальное описание приступов.

Кроме того, ЮМЭ необходимо дифференцировать с прогрессирующими миоклоническими эпилепсиями (особенно с болезнью Лафора и Унферрихта–Лундборга), которые также наблюдаются в подростковом возрасте и на ранних этапах могут напоминать ЮМЭ.

Патоморфоз ЮМЭ (в отличие от «детских» форм ГГЭ, характеризующихся более драматическими изменениями) сводится, с одной стороны, к процессам «взросления» головного мозга, обуславливающим постепенное снижение его возбудимости (что проявляется уменьшением информативности ЭЭГ, некоторым уменьшением частоты и тяжести приступов), с другой стороны — к воздействию нетипичных для детей провокаторов приступов (депривация сна, приём алкоголя, менструация), которые и вносят основной «вклад» в возникновение генерализованных судорожных приступов у пациентов с ЮМЭ.

Лечение. Основным вопросом, возникающим в процессе лечения ЮМЭ, является баланс эффективности/переносимости используемых АЭП (с учётом необходимости их пожизненного применения).

В случае, если миоклонии и абсансы сочетаются с генерализованными судорожными приступами, показано назначение антиэпилептических препаратов, таких как вальпроат или клоназепам. Миоклонус обычно довольно хорошо отвечает на антимиоклонические препараты, такие как вальпроат, клоназепам, пирацетам или леветирацетам, но симптомы могут трудно поддаваться контролю в определённые периоды жизни пациента при наличии эмоционального стресса и других провокаторов.

Основным «ограничителем» в лечении ЮМЭ являются негативные побочные эффекты вальпроатов, что особенно актуально для женщин с детородным потенциалом [190]. Способом преодоления данного ограничения служит замена вальпроатов на другие препараты [206].

Карбамазепин, хотя и аггравировает миоклонические и абсансные приступы, тем не менее редко ведёт к драматическому утяжелению течения эпилепсии [25].

Существенными проблемами, возникающими при ведении пациентов с данным синдромом, являются ошибочная отмена АЭП (связанная с излишне оптимистичным мнением о прогнозе), побочные эффекты терапии АЭП, а также развитие генерализованных приступов на фоне воздействия провоцирующих факторов.

Течение и прогноз. Прогноз достижения терминальной ремиссии при ЮМЭ достаточно пессимистичен: более чем у 80% пациентов после отмены АЭП приступы возобновляются. В немалой степени это связано с отсутствием практики тщательного ЭЭГ-мониторинга и, как следствие, высокой частотой «ложных ремиссий» при ЮМЭ.

Хотя АЭП могут быть отменены лишь у 10–20% пациентов, общепринята точка зрения, что со временем состояние больных может улучшаться. Особенно это касается миоклонуса, который у взрослых может протекать менее активно, правда, без достижения полной ремиссии. Подавляющее большинство пациентов отвечают на лечение антимиоклоническими и антиэпилептическими препаратами и имеют благоприятный исход без неврологических нарушений. В связи с тем что большинство пациентов продолжают приём лекарств, трудно сказать, как часто миоклонус проходит спонтанно с течением времени.

Прогноз для ЮМЭ можно сформулировать следующим образом: «хороший прогноз в отношении качества жизни, переменный прогноз в отношении ремиссии». Приступы у большинства пациентов с ЮМЭ, скорее всего, будут сохраняться, реализуясь редкими и субъективно нетяжелыми миоклониями (и, возможно, абсансами), а также редкими генерализованными приступами после депривации АЭП и/или на фоне воздействия провоцирующих факторов.

Заключение. ЮМЭ представляет собой частую форму эпилепсии, характеризующуюся миоклоническими приступами и зачастую требующую пожизненной терапии вальпроатами. По последним данным, в понятие ЮМЭ входят несколько различных расстройств с различными генетическими и патофизиологическими признаками, однако пациенты с различными формами ЮМЭ клинически неразличимы.

6.2. Лобная эпилепсия

Лобные доли содержат в себе множество различных нейронных структур. При лобной эпилепсии (ЛЭ) возникающие в них патологические разряды характеризуются многообразием клинических проявлений, что породило многочисленные классификации синдромов. Лобные эпилепсии характеризуются необычайным разнообразием семиотики приступов и их высокой частотой, а также варибельным прогнозом.

Эпидемиология. Данные об эпидемиологии различных форм ФЭ, базирующиеся в основном на материалах, полученных в ходе оперативного лечения пациентов с резистентными формами заболевания, позволяют поставить лобную эпилепсию на второе место по распространённости после височной [365, 577, 578]. В то же время реальная частота встречаемости синдромов лобного происхождения в общей популяции не может быть точно оценена в первую очередь вследствие необычайного клинического разнообразия приступов, нередко порождающего диагностические ошибки [372, 719].

Этиопатогенез. Лобные эпилепсии, как и другие фокальные эпилептические синдромы, до недавнего времени считались исключительно следствием явных или неявных структурных повреждений мозга. Однако это представление изменилось в последнее десятилетие, когда было описано несколько больших семей, члены которых страдали возрастнезависимыми фокальными приступами, не имевшими под собой органической причины. В настоящее время генетическая природа подобных приступов стала очевидной. К синдромам с аутосомно-доминантным типом наследования относятся семейные формы височных эпилепсий, семейная фокальная эпилепсия с варибельным фокусом, а также аутосомно-доминантная ночная лобная эпилепсия (АДНЛЭ).

По классификации эти формы относятся к генетическим, как и классические доброкачественные фокальные эпилепсии детства, так как у пациентов не выявляется каких-либо этиологических факторов за исключением предполагаемой генетической причины.

В основе АДНЛЭ лежат мутации в генах *CHRNA4* и *CHRN2*, кодирующих соответственно $\alpha 4$ - и $\beta 2$ -субъединицы N-холинорецепторов (nAChR), обнаруживаемых во всех областях мозга. Взаимодействие ацетилхолина с рецептором обеспечивает раскрытие ионных каналов и вход катионов внутрь клетки. Характерные для АДНЛЭ мутации обнаруживаются во второй трансмембранной области (M2) субъединиц рецептора, образующих стенки ионной поры. Таким образом, развитие заболевания обусловлено непосредственным участием мутантных субъединиц рецептора в раскрытии ионного канала. $\alpha 4\beta 2$ -N-холинорецепторы обнаруживаются во всех отделах мозга (преимущественно в таламусе) и могут располагаться как на пресинаптической (облегчая выделение медиатора), так и на постсинаптической мембране (индуцируя деполяризацию постсинаптического нейрона).

Тем не менее причина, по которой мутация в одном из подтипов мозговых N-холинорецепторов, расположенных преимущественно в таламусе, вызывает парциальную эпилепсию, остаётся неясной. В настоящее время полагают, что мутантные $\alpha 4\beta 2$ -N-холинорецепторы влияют на активность лобных таламокортикальных петель, играющих ключевую роль во время сна.

Этиология и патогенез лобной эпилепсии не отличается от других фокальных эпилептических синдромов. Нет никаких специфических причин или патофизиологических особенностей (за исключением склероза гиппокампа), характерных для конкретных локализационных форм ФЭ. Любое повреждение, травма или генетическая аномалия, обусловившая развитие локальной эпилептогенной зоны, может вызывать локализационно-обусловленные эпилептические приступы, классифицируемые на основании их принадлежности к определённой доле мозга.

Классификации и клинические проявления. К основным клиническим особенностям АДНЛЭ относятся:

- заболевание обычно дебютирует в детском возрасте;
- проявляется короткими гипермоторными приступами, персистирующими практически исключительно во сне;
- приступы могут быть серийными и наблюдаться каждую ночь в течение длительного времени;
- пациенты во время приступов нередко находятся в состоянии бодрствования;
- течение синдрома непрогрессирующее, могут наблюдаться спонтанные ремиссии;
- обычно хороший ответ на АЭП, в особенности — на карбамазепин;

- фармакорезистентность констатируется почти у $1/3$ пациентов;
- нормальные данные неврологического осмотра и МРТ;
- может выявляться когнитивный дефицит или коморбидные психические нарушения.

В настоящее время количество описанных семей с АДНЛЭ превышает 100. Тем не менее они представляют лишь малый процент среди всех пациентов с данным синдромом, точное количество которых остаётся неизвестным. Это связано в первую очередь с неправильной диагностикой формы эпилепсии у пациентов с ночными приступами и отягощённым семейным анамнезом. Следует отметить, что спорадические случаи ночной лобной эпилепсии встречаются нередко, и в ряде случаев при подробном исследовании пациентов обнаруживаются мутации, идентичные описанным при АДНЛЭ [561].

В настоящее время, благодаря введению в широкую клиническую практику видео-ЭЭГ-мониторинга, пароксизмы, исходящие из лобной доли, разделены на 6 групп: фокальные клонические моторные (ФКМП), асимметричные тонические (АТП), лобные гиперкинетические (психомоторные, гипермоторные, комплексные парциальные) (ЛГП), лобные оперкулярные (ЛОП), лобные абсансы (ЛА), а также пароксизмы, напоминающие по своим характеристикам МВЭ. Как видно, данная классификация не является совсем корректной, так как в ней в каждой группе заложено несколько оснований (фокальность, локализация, характер проявления, упоминание о другой патологии). Рассмотрим особенности лобной эпилепсии в рамках данного подхода.

Фокальные клонические моторные приступы, наблюдаясь изолированно, не сопровождаются потерей сознания и служат отражением иктальной активности в первичной моторной зоне. Подобный тип приступов характерен для различных фронтальных и экстрафронтальных эпилептических синдромов, ведущих к вторичной активации первичной моторной коры.

Приступы представляют собой ритмичные сокращения и расслабления мышц, которые могут быть локальными или распространяться на другие участки тела («джексоновский марш», развивающийся контралатерально очагу).

Фокальные клонические судороги могут быть восходящего типа (нога — рука — лицо) или нисходящего (лицо — рука — нога) марша; в некоторых случаях они становятся билатеральными.

При очаге в парацентральных долях судороги могут наблюдаться в ипсилатеральной конечности или билатерально.

Длительность эпизода не превышает 1–2 минуты. После его окончания нередко наблюдается паралич Тодда, обладающий важным ло-

кализационным значением (обычно контралатерален области начала приступов). На ЭЭГ в постиктальном периоде может регистрироваться локальное замедление, а при нейровизуализации — транзиторный локальный отёк мозга [379, 380].

Асимметричные тонические приступы возникают при возбуждении вторичной сенсомоторной зоны. Эпизоды короткие (10–40 секунд) и чаще всего состоят из двустороннего асимметричного повышения тонуса рук с их отведением/приведением и поднятием/опусканием, сгибанием в локтевых суставах, без нарушения сознания. Реже наблюдаются атетоидные движения в контралатеральной руке, ноге или половине лица, удары, педалирование или шагающие движения в ногах, их тоническая или дистоническая установка. Приступу может предшествовать аура в виде покалывания, онемения или напряжения. Тонизирующая фаза приступа может начинаться с непроизвольной вокализации, а впоследствии возможно отсутствие речи. Постприступная спутанность сознания встречается очень редко. Для АТП характерны не только позитивные (тонические), но и негативные (атонические) моторные проявления. Описаны и геластические приступы, исходящие из данной области. При очаге в парацентральных долях судороги могут наблюдаться в ипсилатеральной конечности или билатерально, приступы дополнительной моторной зоны (ПДМЗ) отличаются стабильностью клинических проявлений: приступы, начинающиеся в детстве, персистируют в неизменном виде и у взрослых [345, 380, 484].

Некоторые приступы, исходящие из лобных долей мозга, проявляются выраженной моторной симптоматикой при отсутствии тонической установки конечностей. Подобные пароксизмы описывались под названием лобных приступов с аномальным поведением, лобных гипермоторных приступов, лобных комплексных парциальных, а также лобных гиперкинетических приступов, причём последний термин является предпочтительным [137]. Характерные гиперкинетические автоматизмы, очевидно, являются высокоспецифичной особенностью подобного вида лобных приступов. В то же время имеются описания ночных гиперкинетических пароксизмов, исходящих из височной доли. Очевидно, лобная система, ответственная за подобные иктальные проявления, может активизироваться при раздражении различных областей мозга [400, 522].

Несмотря на свою вычурность и причудливость, напоминающую истерические припадки, ЛГП отличаются стереотипностью иктальных проявлений в каждом клиническом случае. Как и при других типах лобных приступов, отмечаются «переходные» формы между ЛГП

и ПДМЗ, ЛГП и медиальными височными приступами (в этом случае пароксизмы обычно начинаются, как ЛГП, переходя затем в височные приступы), ЛГП и приступами из сенсомоторной коры (последние, впрочем, обычно не являются «частью» ЛГП).

ЛГП могут возникать при очагах в разных участках лобной доли, в основном в орбитофронтальной и лобной полярной областях, передней части поясной извилины или медиальных отделах лобной доли [636].

На интериктальной ЭЭГ выявляются замедление тета-дельта-диапазона и эпилептиформные разряды в лобных отведениях. Во время приступа на ЭЭГ определялось уплощение кривой или низкий уровень бета-активности, исчезновение ярко выраженной межприступной аномалии ЭЭГ или возникновение тета-ритма [636].

Так же как и ПДМЗ, ЛГП могут характеризоваться нормальной или неспецифической картиной интериктальной и, во многих случаях, иктальной ЭЭГ, что ведёт (наряду с вычурными моторными проявлениями) к ошибочной диагностике неэпилептических приступов. Это делает необходимым детальное знание семиотики приступов — основного критерия дифференциальной диагностики ЛГП и психогенных пароксизмов. Для последних более характерны ритмичные движения тазом, повороты головы налево-направо, ударяющие движения и отягощённый анамнез по психическим заболеваниям. В то же время для ЛГП более типичны короткие, сгруппированные в кластеры, чаще ночные приступы, начинающиеся обычно в молодом возрасте, а также пронаторная установка конечностей в момент припадка.

Диагностика ЛГП, как и ПДМЗ, базируется на комплексе признаков, к которым, помимо вышеописанных, относятся также обычно нормальные данные ЭЭГ и МРТ. Следует учитывать, что все характерные для ЛГП результаты клинического и инструментального исследования в полной мере укладываются и в другой лобный эпилептический синдром, имеющий в своей основе генетический дефект — АДНЛЭ.

Лобные абсансы в ряде случаев возникают при разрядах с преимущественной локализацией в лобной доле мозга, в основном в орбитофронтальной и медиальной фронтальной областях [517]. Они клинически могут не отличаться от подобных приступов с диффузным распространением эпиактивности.

Оперкулярные приступы, начинающиеся в оперкулярной зоне нижней лобной извилины на стыке с височной долей, встречаются реже остальных типов лобных приступов. Клиническими проявлениями являются пароксизмы жевательных, сосательных, глотательных движений; обильное слюнотечение; причмокивание, облизывание, по-

кашливание; орофациальная апраксия с возможным присоединением клонических судорог в мышцах лица, шеи и гортани; ощущения покалывания в горле и половине лица или контралатеральной верхней конечности; нарушение речи или непроизвольная вокализация [366, 567].

Пароксизмы, напоминающие по своим характеристикам медиальную височную эпилепсию. У части пациентов лобные приступы могут напоминать пароксизмы из височных долей мозга. Как уже описывалось выше, ЛГП, начинающиеся в орбитофронтальной области коры, могут распространяться на медиальные височные структуры, что ведёт к превращению драматических иктальных проявлений ЛГП в более «мягкие», характерные для МВЭ. В других случаях орбитофронтальные приступы изначально клинически и электроэнцефалографически неотличимы от височных, что, при отсутствии очаговой патологии на МРТ, нередко порождает ошибки в диагнозе [623, 628].

Основываясь на анатомо-физиологических особенностях строения лобных долей мозга у человека, наиболее молодых с точки зрения филогенеза и в немалой степени отвечающих за сложные рефлекторные акты и высшие корковые функции, согласно рекомендациям ИАЕ выделяют семь анатомических подтипов лобной эпилепсии, проявляющихся различными иктальными феноменами [196]. К ним относятся префронтальные эпилепсии, разделяющиеся, в свою очередь, на эпилепсию из дополнительной моторной зоны Пенфилда, цингулярную, фронтополярную, орбитофронтальную и дорзолатеральную (премоторную), а также оперкулярные и моторно-кортикальные эпилепсии.

Клинические проявления моторной и оперкулярной форм были ранее рассмотрены.

Дорзолатеральная (премоторная) ЛЭ. Эпилептогенный фокус, расположенный в области верхней и нижней лобной извилины, проявляется характерными приступами, начинающимися с тонического поворота глаз, поднятия и поворота головы в противоположную очагу сторону (раздражение коркового центра взора), часто с последующей вторичной билатерализацией, либо проявляющимися пароксизмами в виде повторения слов/слогов при раздражении задних отделов нижней лобной извилины (центр Брока).

Орбитофронтальная ЛЭ. Для очага, расположенного в пределах орбитофронтальной коры нижней лобной извилины, характерны приступы с выраженным вегетативным компонентом, разнообразными вегетативно-висцеральными феноменами (эпигастральными, кардиоваскулярными, респираторными), фарингооральными автоматизмами с гиперсаливацией. Также нередки сложные парциальные психомоторные пароксизмы с автоматизмами жестов.

Передняя фронтальная ЛЭ. Эпилептические приступы, возникающие при раздражении полюса лобных долей, характеризуются фокальными приступами при нарушении психических функций с положительным или отрицательным знаком: «провал мыслей», «остановка мышления», «пустота в голове», растерянность или, наоборот, «скачка мыслей», «вихрь идей», насильственные воспоминания, ощущение необходимости что-то вспомнить. Приступы обычно эмоционально окрашены. Пациент не может избавиться от этих мыслей до окончания приступа. Для эпилепсии этой локализации характерно появление феномена вторичной билатеральной синхронизации на ЭЭГ, являющегося предиктором аггравации «псевдогенерализованных» приступов — атипичных абсансов, тонических аксиальных приступов (кивок — наклон туловища — поднятие плеч), миоклонических приступов и пароксизмов внезапных падений, свойственных ЛЭ. Характерно также появление билатеральных тонико-клонических приступов с фокальным началом без ауры.

Цингулярная ЛЭ. Приступы, исходящие из глубинных отделов межполушарной щели (медиальная поверхность лобной доли), представленных передней частью поясной извилины, по своему рисунку напоминают амигдало-гиппокампальную височную эпилепсию. Причиной тому являются анатомическая близость и тесные функциональные взаимосвязи двух зон. Характерны фокальные приступы с нарушением осознания, проявляющиеся эмоциональными и аффективными расстройствами с яркой вегетативной окраской и жестовыми автоматизмами. Лицо становится красным, иногда с выражением испуга. Возможны ипсилатеральные моргательные движения, клонические судороги контралатеральных конечностей; злобное, агрессивное поведение; психомоторное возбуждение.

Исходящая из дополнительной моторной зоны Пенфилда (премоторная) ЛЭ. Одна из самых часто встречающихся форм ЛЭ связана с повреждением премоторных отделов лобной коры — дополнительной моторной зоны Пенфилда. Нередко проявления премоторной ЛЭ связаны не с непосредственным повреждением этой зоны, а с иррадиацией возбуждения из задних отделов мозга и его «застреванием» в дополнительной моторной зоне.

Чаще всего это ночные (до 3–10 раз за ночь, нередко каждую ночь), осознаваемые фокальные приступы с альтернирующими гемиконвульсиями, архаическими движениями; прекращением речи; нечёткими плохо локализованными чувствительными ощущениями в туловище и конечностях. Больной внезапно пробуждается с криком, начинает

размахивать руками (боксирование) и ногами (педалирование), двигать тазом и пр.

Для лобных приступов в целом характерны присутствие выраженного моторного компонента и тенденция к быстрой генерализации возбуждения, благодаря чему заболевание может протекать под «маской» генетических генерализованных эпилепсий не только клинически, но и электроэнцефалографически. О фокальной природе приступа в таких случаях может свидетельствовать лишь единичная низкоамплитудная острая волна или единичный пик, появляющийся в одном из лобных отведений, опережая на доли секунды вспышку генерализованной билатерально-синхронной пик-волновой активности.

Моторные приступы иногда не сопровождаются выраженным изменением уровня сознания и имеют яркую эмоциональную окраску, что создаёт дополнительные трудности в диагностике, маскируя ЛЭ под психотические расстройства иной, чем эпилепсия, природы.

При ЛЭ нередко наблюдаются приступы, имитирующие абсансы, миоклонии и генерализованные тонико-клонические приступы, требующие дифференциальной диагностики с ГЭЭ (особенно часто у детей и подростков, а также в тех случаях, когда диагноз эпилепсии подвергается ревизии в связи с неэффективностью терапии).

Характерной особенностью ЛЭ является персистенция приступов во сне. Если сложные фокальные приступы с нарушением осознания появляются исключительно во сне, то ЛЭ длительное время может оставаться незамеченной или маскироваться под пароксизмальные расстройства, ассоциированные со сном: «снохождения», «сноговорения», «ночные страхи».

Также характерной особенностью ЛЭ является быстрое восстановление сознания после генерализованного судорожного приступа (ГСП).

С учётом того, что точное установление эпилептогенной зоны невозможно без применения дорогостоящих методик функциональной нейровизуализации и/или внутримозговых электродов, а также близкого анатомического соседства различных областей в пределах лобной доли и тесного функционального их взаимодействия, об анатомическом субстрате приступов при ЛЭ обычно судят по их семиотике.

Появление новых методов исследования [145, 201, 387, 743] создаёт предпосылки для появления новых классификаций, выделения различных оснований, например выделение электрофизиологическими методиками различных семиологических подгрупп и установление их связи с анатомической организацией [112, 146, 520].

Меняются также наименования синдромов, например в 2014 г. в Болонье на консенсусной конференции ночная лобная эпилепсия (Nocturnal frontal lobe epilepsy — NFLE) была переименована в гипермоторную эпилепсию, связанную со сном (Sleep-Related Hypermotor Epilepsy — SHE) [672].

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

ЭЭГ-диагностика ЛЭ затруднена вследствие различных причин:

- межприступная ЭЭГ в значительном числе случаев не имеет патологических изменений;
- во время приступа эпилептическая активность маскируется двигательными артефактами;
- в некоторых случаях чёткая эпиактивность не регистрируется даже в момент приступа.

В последние годы развитие цифровой ЭЭГ (возможность изменять скорость регистрации и амплитуду, возможность трёхмерной локализации источника эпиактивности), а также широкое внедрение длительного видео-ЭЭГ-мониторинга (ВЭЭГ) позволили добиться повышения уровня диагностики ЛЭ.

Иногда приступы могут указывать на скрытую патологию других органов и систем, например при раке желчного пузыря [546].

Порой некоторые психиатрические симптомы помогают заподозрить локализацию патологического процесса. Например, депрессивные симптомы чаще наблюдаются при височной эпилепсии, тогда как гипоманиакальные/маниакальные симптомы обычно сопровождают эпилепсию лобных долей; вышеуказанные психиатрические симптомы особенно наблюдаются при рефрактерной эпилепсии [552].

Лечение. Как и при других ФЭ, при ЛЭ нет абсолютно чёткого алгоритма назначения АЭП, который должен базироваться, по нашему мнению, на всей совокупности доступных клинических данных (например, при избыточном весе и мигренозных головных болях пациенту можно рекомендовать топирамат, а при избыточном весе и нарушениях менструального цикла целесообразно воздержаться от назначения вальпроатов).

В значительном числе случаев ЛЭ устойчива к терапии, особенно при наличии структурного поражения лобных долей. Хирургическое

лечение ЛЭ оказывает положительный эффект в меньшем числе случаев, чем лечение височной эпилепсии. При эпилепсии лобных долей раннее проведение операции даёт лучшие результаты, чем позднее [603].

Выполнение операции на одной области головного мозга влечёт изменения в другой. Например, операция на височной области по поводу эпилептических приступов влечёт изменение психологических функций, за которые отвечает лобная доля, имеющая предоперационные дисфункции [565].

Собственные исследования. Нами было проведено исследование [32], при котором были изучены особенности ЛЭ.

Обследованы 85 больных лобной эпилепсией (37 мужчин и 48 женщин в возрасте от 19 до 54 лет). Обследование включало клинический и неврологический осмотр, рутинную ЭЭГ и/или ЭЭГ-видеомониторинг, МРТ головного мозга. Всем пациентам была назначена впервые или подвергнута коррекции текущая терапия АЭП.

Дебют заболевания в данной группе пациентов наиболее часто приходился на второе десятилетие жизни — у 36 больных (42,4%). Неизвестной этиологии эпилепсия была диагностирована у 37 больных (43,5%), структурная — у 48 (56,5%).

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

«Беспричинное» начало эпилептических приступов в молодом возрасте требует дифференциальной диагностики с ГГЭ. Характерные для ЛЭ билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным началом (БТКПФН), которым обычно не предшествует аура, могут ошибочно расцениваться как БТКП в рамках ГГЭ. За первично-генерализованные судорожные приступы могут быть приняты АТП и гиперкинетические приступы (ГП), что нередко происходит вследствие неточного и/или неполного описания приступов их очевидцами, когда акцент делается в основном на наличие «судорог». ЛА, в свою очередь, нетрудно спутать с типичными абсансами (ТА) в рамках детских или ювенильных форм ГГЭ.

Длительность течения активной эпилепсии варьировала от 2 до 36 лет. 79% пациентов данной группы имели приступы в течение более чем 5 лет, а $1/2$ — более 10 лет. Заболевание проявлялось изолированными БТКПФН у 43 (50,6%) пациентов, фокальными приступами — у 13 (15,3%), комбинация фокальных приступов и БТКПФН констатировалась у 29 (34,1%) больных. Таким образом, самым распространённым типом приступов у обследованных были БТКПФН, встречавшиеся у 72 (84,7%) пациентов.

Лишь у 14 больных с БТКПФН в описании приступов имелось указание на их фокальное начало — наиболее частым было развитие билатеральных приступов из ФКМП, распространяющихся по типу джексоновского марша (у 9 пациентов из 14). Причинами «отсутствия» фокального компонента в структуре БТКПФН в ряде случаев могли служить развитие приступов во время сна, игнорирование пациентами и/или их родственниками различных иктальных феноменов, происходящих до момента утраты сознания, а также постприступная антероградная амнезия. Феномен амнезии, предшествующей приступам ауры, описывает, в частности, J. Engel (1989) при височной эпилепсии, отмечая, что это порождает неправильное суждение о характере приступов [243]. Очевидно, что данное замечание актуально и для больных с ЛЭ, при которой также описана аура (в частности, АДНЛЭ) [615, 638].

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

АТП были диагностированы у 15 (17,6%) больных. В классических случаях они имеют происхождение из расположенной на медиальной поверхности полушарий мозга дополнительной моторной зоны. В то же время «автоматическое» отнесение АТП к дополнительной моторной зоне является ошибкой.

В нашем исследовании АТП наиболее часто характеризовались девиацией головы с формированием асимметричной тонической установки конечностей (у 10 пациентов из 15), при этом в большинстве случаев происходила трансформация приступов в БТКПФН. У одного больного в начале приступа имелось «ощущение стягивания» в левых конечностях. Наличие подобных симптомов в структуре АТП повлекло за собой предложение о переименовании дополнительной моторной зоны в «дополнительную сенсомоторную зону» [197]. Полная сохранность сознания во время приступа была констатирована у 3 пациентов. Изолированные АТП, как правило, не сопровождаются отключением сознания — уже в раннем постиктальном периоде пациент способен

повторить фразу, сказанную ему в момент максимальных моторных проявлений приступа. Сохранность сознания у этой группы больных объяснялась, очевидно, отсутствием перехода приступов в БТКПФН. «Негативный» атонический компонент в структуре приступов был констатирован у 1 пациента так же, как и иктальная вокализация. У 5 больных АТП наблюдались исключительно во время ночного сна, что также весьма характерно для подобного типа приступов.

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

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

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

В ряде случаев лобные приступы могут протекать «под маской» ТА. Статус абсансов лобного происхождения был описан, в частности, у пожилых пациентов [365, 407, 665, 666].

В нашем исследовании ЛА были диагностированы у 13 (15,3%) пациентов. Отличительными признаками ЛА являются их низкая частота, относительно большая, по сравнению с ТА, продолжительность и наличие моторного компонента в структуре приступа, что нетипично для коротких простых абсансов в рамках ювенильных форм ГЭ. Тем не менее вышеописанные отличия не являются абсолютно достоверными, и дифференцировать ЛА и ТА можно лишь после верификации эпилептического синдрома в каждом конкретном случае.

У ряда пациентов с ЛЭ приступы могут напоминать височную эпилепсию. Например, ГП, начинающиеся в орбитофронтальной области, способны распространяться на медиальные височные структуры.

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

Оперкулярные приступы (ОПП) описываются реже остальных типов лобных приступов. Среди обследованных нами больных подобных приступов не наблюдалось ни в одном случае.

Проведение рутинной ЭЭГ позволило выявить эпилептическую активность (ЭА) у 66 (77,7%) пациентов. У 26 больных с отсутствием ЭА во время рутинной записи или наличием нелатерализованной ЭА патологические изменения зафиксировали при проведении ночного ВЭЭГ.

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

Таким образом, почти у 1/2 пациентов проведение МРТ или не выявило патологии, или обнаружило изменения, заведомо не связанные с эпилепсией (к неэпилептогенным изменениям относят гидроцефалию, поражения мозжечка, атрофию вещества мозга и ряд других). Высокоэпилептогенные повреждения (растущие опухоли мозга, фокальные кортикальные дисплазии и другие аномалии развития) были обнаружены лишь у 5 (5,9%) обследованных и во всех случаях служили предиктором неэффективности медикаментозной терапии. У 40 (47,1%) пациентов обнаруживались умеренно эпилептогенные изменения, в основном — кисты и зоны глиоза травматической и сосудистой этиологии.

Коррекция терапии включала назначение или доведение до терапевтической дозы одного или нескольких АЭП, рекомендованных для лечения ФЭ. У пациентов с изолированными генерализованными приступами предпочтение отдавалось вальпроатам (учитывая возможность диагностической ошибки у пациентов с ГГЭ), при сочетании фокальных приступов с генерализованными назначались карбамазепин, вальпроаты, топирамат, окскарбазепин, ламотриджин и леветирацетам. Достоверных различий в эффективности между данными препаратами (при их применении в режиме монотерапии) выявлено не было ($p > 0,05$).

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

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

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

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

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

Прогноз. Прогноз ЛЭ зависит от конкретного эпилептического синдрома, локализации и характера структурного поражения лобных долей мозга. В целом наличие в картине заболевания изолированных билатеральных тонико-клонических приступов более благоприятно для прогноза, чем сочетание их с фокальными приступами.

Современные электрофизиологические методы диагностики позволяют осуществлять прогнозирование исходов лечения. Например пациенты с рефрактерной лобной эпилепсией имеют снижение электрофизиологической активности мозга [730].

6.3. Височная эпилепсия

Первые описания височной эпилепсии относятся к Античности, в частности Гиппократ в трактате «О ранах головы» отмечал, что ранение левой височной доли вызывает судороги, начинающиеся на правой стороне тела, и наоборот, однако назвать эти приступы собственно эпилепсией не решался. Впервые связал поражение височной доли с возникновением определённого вида эпилептических приступов John Hughlings Jackson, описавший в 1881 г. «ункусные атаки» (uncinate fits) — обонятельные приступы, возникающие при раздражении опухоли крючка гиппокампа (uncus). Ему же принадлежит описание при ВЭ сновидных состояний (dreamy state). В 1940 г. F. Gibbs и соавт. предложили термин «психомоторная эпилепсия» (psychomotor epilepsy) для описания приступов, исходящих из височной доли и проявляющихся моторными феноменами в сочетании с психическими переживаниями и вегетативными проявлениями.

Эпидемиология. ВЭ — одна из наиболее распространённых форм эпилепсии. Так, роландическая эпилепсия составляет до ¼ всех эпилептических синдромов у детей, на долю структурной ВЭ приходится около 60% всех ФЭ у взрослых [212, 226, 545]. Несмотря на то что классически ранее развитие ВЭ связывали с изолированным повреждением височных структур, таких как гиппокамп и миндалина, более поздние исследования показали широкое распространение кортикальной атрофии, включающей как височную, так и экстратемпоральные области [502].

Классификация. В настоящее время выделяют генетические, структурные и неизвестной этиологии ВЭ.

К генетическим формам ВЭ относится доброкачественная эпилепсия детского возраста с центрально-височными пиками, или роландическая (VCECTS), которая имеет определённую генетическую предрасположенность, дебютирует и завершается до 18 лет, а также ряд семейных форм — семейная медиальная височная эпилепсия (familial MTLE), семейная височная эпилепсия со слуховыми проявлениями (Familial Temporal Lobe Epilepsy With Auditory Features).

В свою очередь, структурные и неизвестной этиологии ВЭ делятся на два чётко очерченных синдрома: амигдалогиппокампальную (медиальную, медиобазальную, палеокортикальную), связанную с поражением лимбической системы в глубинных отделах височной доли, и латеральную (неокортикальную), в основе которой лежит поражение височного неокортекса. Иногда при типичной клинической картине

ВЭ эпилептогенный очаг расположен экстратемпорально, чаще в затылочной или лобной долях.

Структурные и неизвестной этиологии ВЭ могут дебютировать в любом возрасте, пик заболеваемости приходится на пубертатный период. Для них наследственный фактор существенного значения не имеет.

Семейная медиальная височная эпилепсия (familial MTLE) — очевидно, самая частая среди генетических форм ВЭ у взрослых. По некоторым данным, она составляет 7% среди всех случаев МВЭ [392]. Механизм наследования — аутосомно-доминантный с неполной пенетрантностью, что подразумевает наличие здоровых носителей патологических мутаций и делает необходимым исследование родственников 2-й и 3-й степени родства. Наличие в семье двух или более человек с характерными приступами должно наводить на мысль о диагнозе семейной МВЭ.

Клиническая картина синдрома принципиально не отличается от несемейной МВЭ, характерна аура в виде «восходящего эпилептического ощущения», страха, *déjà vu* или *jamais vu*, последние ассоциируются с хорошим прогнозом и могут быть единственным клиническим проявлением заболевания. БТКПФН редко наблюдаются у получающих антиэпилептические препараты пациентов в отличие от нарушений памяти, встречающихся даже у бессимптомных носителей с гиппокампальной атрофией. По сравнению со спорадическими формами, при семейной МВЭ реже встречаются фебрильные судороги в анамнезе [70, 389–393]. ЭЭГ обнаруживает интериктальную эпилептиформную активность в проекции медиальных височных структур (нормальная ЭЭГ не исключает диагноза семейной МВЭ), МРТ — гиппокампальную атрофию и другие признаки гиппокампального склероза, частота их обнаружения высока даже у пациентов с благоприятным течением заболевания и клинически здоровых членов семей пробандов [179, 391].

Дифференциальная диагностика семейной МВЭ проводится в первую очередь со спорадическими случаями МВЭ, а также рядом других генетических синдромов, включающих семейную височную эпилепсию со слуховыми проявлениями, генерализованную эпилепсию с фебрильными судорогами плюс семейную фокальную эпилепсию с варибельным фокусом, а также с «височным» вариантом роландической эпилепсии.

Лечение принципиально не отличается от спорадических форм, по данным E. Kobayashi и соавт. (2005) [388], медикаментозная резистентность диагностируется примерно в 24% случаев. При наличии

односторонних изменений гиппокампа хирургическое лечение даёт прекрасный результат в 85% случаев [390].

Семейная височная эпилепсия со слуховыми проявлениями (Familial Temporal Lobe Epilepsy With Auditory Features) — другая форма генетически детерминированных фокальных эпилептических синдромов, относящаяся к латеральной (неокортикальной) височной эпилепсии. Причина заболевания — мутация богатого лейцином гена, инактивирующего глиому (leucine-rich, glioma-inactivated 1 gene (LGI-1)), расположенного на хромосоме 10q.

Механизм передачи — аутомно-доминантный с неполной пенетрантностью [367, 494, 540]. Отличительной особенностью синдрома является наличие слуховой ауры в виде гула, шума, звука радио или мотора, искажения восприятия звуков. В ряде случаев за этим следует иктивная афазия или изменение восприятия. В некоторых семьях в структуру синдрома входят частые БТКПФН [155, 296, 487, 566, 723].

Эпидемиология синдрома неизвестна, что связано с его благоприятным течением и отсутствием генетической верификации у пациентов с типичной клинической картиной.

Причины, по которой мутации в гене *LGI-1* ведут к развитию эпилепсии, также остаются неизвестными, очевидно, он принимает участие в процессе развития височных долей мозга, на что указывает, в частности, высокая частота структурных аномалий по данным МРТ среди пациентов с данным синдромом [393].

ЭЭГ обычно не изменена, реже выявляется эпилептиформная активность в задних височных отведениях.

МРТ нередко обнаруживает патологию латеральной височной коры в виде расширения и аномального строения борозд. Атрофия гиппокампа и другие признаки МВС не характерны для семейной височной эпилепсии со слуховыми проявлениями [393].

Заболевание отличается отличным прогнозом, контроль приступов, как правило, достигается на небольших дозах АЭП, часто встречается спонтанная ремиссия. Нередко в течение всей жизни происходит лишь несколько приступов, спровоцированных приёмом алкоголя или депривацией сна. Резистентных случаев синдрома не описано [487, 566].

Медиальная височная эпилепсия. МВЭ с гиппокампальным склерозом (Mesial Temporal Lobe Epilepsy with Hippocampal Sclerosis — MTLе-HS) является в настоящее время наиболее хорошо изученным эпилептическим синдромом у взрослых.

Этиопатогенез. Очаг этиопатогенеза при МВЭ располагается в медиобазальных отделах височной доли — амигдале, гиппокампе (чаще

всего), поясной и зубчатой извилине. Данные структуры имеют обширные связи как между собой, так и с различными отделами мозга. При различных состояниях, сопровождающихся отёком и смещением мозговых структур, медиобазальные отделы виска и кровоснабжающие их сосуды подвергаются травматизации, придавливаясь к костным структурам, часто — к краю тенториального отверстия. Завиток гиппокампа (аммонов рог) в силу своей функциональной организации по праву считается самой эпилептогенной зоной мозга.

В генезе амигдало-гиппокампальной ВЭ важная роль отводится медиальному височному склерозу, обнаруживаемому у 30–50% больных. ГС является наиболее распространённым патологическим субстратом для височной эпилепсии с характерным признаком гибели основных нейронов, прежде всего в СА1 и хилусе (слое зубчатой извилины гиппокампа). Другие нарушения цитоархитектоники были выявлены в других зонах гиппокампа, в том числе дисперсии гранулярных клеток зубчатой извилины и отклонения цитоскелета хилуса [663].

Основной причиной поражения височной доли является перинатальное поражение. Гибель нейронов в перинатальном периоде обусловлена сочетанием гипоксии, ишемии и действием некоторых нейротрансмиттеров, в частности глутамата. Фактором высокого риска поражения гиппокампальной области считают атипичные фебрильные приступы (их отличительными особенностями служат возникновение на фоне гипертермии в возрасте до 5 лет, высокая продолжительность (более 30 минут), наличие очаговой неврологической симптоматики, выраженная латерализация моторных феноменов в приступе (унилатеральные судороги, адверсия)). Атипичные фебрильные приступы имеются в анамнезе у 30% больных ВЭ. Другими этиологическими факторами могут быть кортикальные дисплазии, опухоли, мальформации, травмы.

В анамнезе у пациентов часто отмечаются фебрильные судороги детского возраста [553], а также травмы и инфекции ЦНС [467].

Клинические проявления. Основу клинических проявлений амигдало-гиппокампальной ВЭ составляют фокальные приступы с нарушением сознания. Три составляющих — аура (осознаваемые фокальные приступы), фокальные приступы с нарушением сознания и автоматизмы — формируют типичный приступ, сочетаясь в различных комбинациях. Примерно у четверти больных аура и автоматизмы могут отсутствовать. В структуру отдельного приступа могут входить двигательные, чувствительные, вегетативные, эмоциональные, психические, мыслительные составляющие.

Выделяют соматосенсорную, зрительную, обонятельную, вкусовую, слуховую, психическую, вегетативную ауры. Характер ауры ука-

зывает на локализацию возбуждения в коре, и поэтому играет значимую роль в топическом диагнозе эпилепсии.

В соответствии с классификацией Гасто–Брутона различают следующие автоматизмы:

- ороалиментарные (чмоканье, сплёвывания, сглатывания);
- мимические (ритмичные или хаотичные движения мимической мускулатуры);
- жестовые (повторяющиеся однообразно жесты, движения руки);
- речевые — вербальные (бессмысленное повторение слов и звуков);
- амбулаторные (отличаются большей длительностью и напоминают целенаправленные координированные действия и поступки, иногда пациенты вступают в контакт с окружающими);
- с продолжением действия (начатого до приступа или возникшего вновь — топтание, постукивание, перебирание одежды или вещей на столе);
- с взаимодействием (направленным на себя или на окружающих — поисковые действия в области карманов, похлопывание по плечу, ощупывание, сжатие руки).

Приступам обычно предшествует аура, которая включает висцеросенсорные ощущения (особенно часто в эпигастральной области), страх или тревогу и сонливость. Вслед за аурой следует обычно застывание, взгляд в одну точку (staring) и расширение зрачков. Если приступы заканчиваются на этом, их можно спутать с абсансами (височные абсансы). Возможны ороалиментарные (пощипывание губ, жевание и облизывание губ) и двигательные автоматизмы (жестикаляция, ощупывание и перебирание предметов) [467].

Фокальный приступ с нарушением осознания без ауры и автоматизмов («диалептический» по Н. Luders, 1998) проявляется «замиранием»: внезапным выключением сознания без падения с выключением двигательной и речевой активности. По своему «рисунку» он напоминает простой абсанс, однако имеет большую продолжительность (в среднем от 20 до 60 секунд) и некоторый период спутанности сознания после приступа. Несмотря на клинические отличия, основным методом верификации диалептических приступов является ЭЭГ, особенно в детском возрасте, когда высока вероятность дебюта ГГЭ с абсансами. Ошибки в диагностике таких приступов трагичны, поскольку основной препарат для лечения ВЭ — карбамазепин — не допустим для лечения абсансных форм эпилепсии.

Фокальный приступ с нарушением осознания с автоматизмами (аутомоторный) встречается в клинической картине амигдало-гиппокампальной эпилепсии у большинства больных.

Для фокальных приступов с нарушением осознания (психомоторных, психовегетативных, диалептических) характерны возникновение автоматизмов, а также различных вегетативных (чаще всего покраснение лица, расширение зрачков, абдоминальный дискомфорт, восходящее из эпигастрия к горлу неопределённое неприятное ощущение), чувствительных (обонятельные и вкусовые галлюцинации), психических и когнитивных феноменов (*déjà vu* — незнакомая обстановка кажется знакомой, *jamais vu* — знакомая обстановка кажется незнакомой, насильственные воспоминания, «наплыв мыслей» или, наоборот, «остановка мышления», эпизоды тревоги, тоски, психомоторного возбуждения, зрительные панорамные галлюцинации, явления аутокопии — наблюдение себя со стороны).

Для фокальных моторных приступов характерна латерализация судорог, наиболее типичны дистонические пароксизмы (латерализованная постуральная дистония руки, реже — ноги), атетоидные, версивные приступы. В первый момент приступа, исходящего из височной доли, происходит короткий поворот головы и глаз в сторону очага, а затем — контралатерально, что нередко предшествует развитию билатеральных тонико-клонических приступов с фокальным началом. Клонические и дистонические проявления всегда контралатеральны эпилептогенному очагу. В то же время автоматизмы чаще всего имеются на ипсилатеральной очагу стороне.

Возрастная эволюция приступов отмечается до 10-летнего возраста, когда клиническая картина становится неотличимой от взрослых. У детей до 3 лет преобладают тонические и клонические моторные проявления, затем приступы носят обычно гипокинетический характер, частота встречаемости аутомоторных приступов при этом неуклонно нарастает с возрастом [581].

Постиктальная фаза при МВЭ с ГС характеризуется длительной спутанностью, дезориентацией и нарушениями речи [467], более длительными при локализации иктального фокуса в доминантной гемисфере, что отличает этот синдром от экстратемпоральных приступов, для которых постиктальная спутанность менее характерна.

Данные ЭЭГ. Результаты рутинной ЭЭГ часто нормальны или неспецифичны, однако при длительном мониторинге ЭЭГ эпилептиформная активность, характеризующаяся пиками, острыми и медленными волнами, а также их сочетанием, определяется в передних височных отведениях в большинстве случаев, причём нередко она является двусторонней независимой [361].

Иктальная эпилептиформная активность начинает регистрироваться обычно через 30 секунд с момента первых проявлений присту-

па и в большинстве случаев проявляется характерной ритмической активностью с частотой 5–10 Гц, напоминающей зубья пилы. Иногда иктальный паттерн на скальпной ЭЭГ регистрируется контралатерально нейровизуализационным изменениям. В этом случае интракраниальные инвазивные электроды определяют начало приступа в склерозированном гиппокампе («подожжённый гиппокамп») с последующим распространением на контралатеральный височный неокортекс. Характерная морфология и локализация иктальных ЭЭГ-паттернов имеет большое практическое значение в первую очередь для дифференцирования медиальной и латеральной височной эпилепсии. Изолированные ауры обычно не ассоциируются с изменениями на ЭЭГ, хотя в ряде случаев могут проявляться частыми региональными пиками. При применении стереотаксических инвазивных электродов было установлено, что ЭЭГ-паттерном простых парциальных приступов являются гиперсинхронные гиппокампальные разряды, переходящие затем в низкоамплитудную высокочастотную «вовлекающую активность» (fast recruiting rhythm), знаменующую начало фокального приступа с нарушением осознания [237, 244, 634].

Данные нейровизуализации. МРТ высокого разрешения обнаруживает атрофию гиппокампа у большинства пациентов с резистентной МВЭ. Наиболее типичной находкой является повышение интенсивности сигнала от гиппокампа в T2-взвешенных изображениях [443], что является подтверждением диагноза МВЭ с ГС. Волюметрическое исследование височных долей демонстрирует их асимметрию, однако клиническое значение этого количественного МРТ-исследования остаётся дискуссионным.

Из методов функциональной нейровизуализации наиболее информативным является ПЭТ с 18-флуордезоксиглюкозой, выявляющая обширную зону гипометаболизма, включающую, помимо поражённой височной доли, ипсилатеральный таламус, базальные ганглии и другие структуры [297]. Однотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) относится к менее чувствительным методам, при интериктальном введении радиофармпрепарата определяется зона гипоперфузии или нормальный кровоток в ипсилатеральной височной доле, при иктальном — зона гиперперфузии, окружённая зоной гипоперфузии. Весьма типичная для МВЭ с ГС картина отмечается при проведении ОФЭКТ сразу после приступа: гипоперфузия в височном неокортексе сочетается с гиперперфузией в ипсилатеральных медиальных структурах [408].

Битемпоральная ВЭ. В основе этой формы эпилепсии может лежать как одномоментное двустороннее поражение обоих гиппокампов,

например при двустороннем медиальном височном склерозе (МВС), родовой травме, нейроинфекции, так и другой механизм: по мере развития поражения одного гиппокампа происходит формирование зеркального очага в противоположном гиппокампе вследствие постоянной бомбардировки через комиссуральные волокна.

Появление зеркального очага с противоположной стороны проявляется изменением клинической картины приступов и утяжелением течения эпилепсии: исчезает аура, появляется новый тип фокальных приступов с нарушением осознания, появляются билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным началом, ухудшается память, появляются психические нарушения. Большинство больных с этой формой эпилепсии — потенциальные кандидаты для хирургического лечения.

Латеральная (неокортикальная) височная эпилепсия (ЛВЭ). Встречается намного реже, чем МВЭ. При ЛВЭ эпилептогенный очаг расположен на конвекситальной поверхности височной доли головного мозга. Сравнение ЛВЭ и МВЭ не выявило существенной разницы между данными синдромами в отношении таких параметров, как факторы риска, демографические особенности и данные скальпной ЭЭГ. Достоверные различия определялись лишь в более выраженном угнетении памяти по результатам интракаротидного амобарбиталового теста (тест Wada) у пациентов с МВЭ [164].

Клинические проявления. Фокальная окраска приступов определяется теми анализаторами, в зоне которых располагается очаг: страдают речь, зрение, слух, координаторная сфера. Так, у больных могут возникать зрительные (панорамные галлюцинации, экзестические: галлюцинации воспоминания) или слуховые иллюзии и галлюцинации (элементарный шум, музыка или голоса), дислексические эпизоды (непонимание речи, словесная «окрошка» — центр Вернике доминантного полушария), приступы несистемного головокружения.

Тесная взаимосвязь лимбических структур и височного неокортекса объясняет схожесть клинической картины приступов при этих двух формах эпилепсии, тип ауры во многих случаях также объясняется одновременным вовлечением в эпилептический процесс обеих областей височной доли. Тем не менее среди пациентов с «чистой» МВЭ отсутствуют составляющие ауру ЛВЭ слуховые, сложные зрительные галлюцинации, а также головокружение.

К клиническим особенностям ЛВЭ относится отсутствие фебрильных судорог в анамнезе, наличие экспериментальных (основанных на пережитом) аур (слуховые и зрительные иллюзии и галлюцинации),

контралатеральная дистоническая установка и потеря контакта с первых секунд приступа, меньшая частота моторных проявлений и отсутствие ороалиментарных автоматизмов, короткая продолжительность приступов и большая склонность ко вторичной генерализации по сравнению с МВЭ. Клиническая картина приступов при ЛВЭ не имеет принципиального отличия от аутосомно-доминантной латеральной височной эпилепсии (семейной височной эпилепсии со слуховыми проявлениями) [487].

Лечение. ВЭ, особенно структурная, в большинстве случаев слабо отвечает на медикаментозную терапию. Ни для одного из АЭП не доказана существенно бóльшая эффективность по сравнению с другими в лечении данной формы эпилепсии. При неэффективности базовой терапии дополнительного положительного эффекта альтернативными АЭП удаётся добиться в небольшом числе случаев. В связи с этим пациенты с ВЭ являются кандидатами на хирургическое лечение, которое приводит к существенному положительному эффекту более чем у половины больных.

В связи с тем что диагноз МВЭ с ГС обычно ставится в рамках прехирургического обследования у пациентов с абсолютной медикаментозной резистентностью, эффективность лекарственной терапии этого синдрома в целом оценить крайне затруднительно [121]. Хирургическое лечение, заключающееся обычно в резекции ограниченного участка височной доли, включающего лимбические структуры, даёт положительный результат в виде полного избавления от приступов в 60–80% случаев. Подобный объём оперативного вмешательства (с сохранением височного неокортекса) редко вызывает грубый неврологический дефицит и нейропсихологические расстройства, а мнестические функции и интеллект у ряда пациентов даже улучшаются [242, 446, 712]. Персистенция приступов после операции у ряда пациентов объясняется, очевидно, недостаточным объёмом резекции с сохранением эпилептогенных очагов, в частности в области островка или полюса височной доли [181, 347].

Прогноз. Фокальные приступы с нарушением сознания в рамках структурной ВЭ остаются одними из самых резистентных к медикаментозной терапии и являются основной причиной снижения качества жизни больных и утраты ими трудоспособности. В случае неэффективности АЭП пациентам показано хирургическое вмешательство.

Собственные исследования. Целью нашего исследования [33] был анализ распространённости, клинических особенностей, эффективности лечения и прогноза у взрослых пациентов с различными формами ВЭ.

Обследовано 536 пациентов с ФЭ, включая 136 больных ВЭ в возрасте от 17 до 79 лет. Всем пациентам была назначена впервые или подвергнута коррекции текущая терапия АЭП. По данным ЭЭГ, отсутствие патологических изменений было констатировано у 33 пациентов (24,3%), региональное замедление в височных областях выявлялось у 22 (16,2%), фокальная эпилептиформная активность той же локализации — у 75 (55,1%), нелокализованная эпилептиформная активность — у 6 (4,4%). При проведении МРТ не было обнаружено патологических изменений головного мозга у 50 пациентов (36,8%), неэпилептогенные изменения (гидроцефалия, ретроцеребеллярные кисты и т.д.) диагностированы у 17 (12,5%), умеренно эпилептогенные (постинсультные и посттравматические кисты, очаги глиоза и т.д.) — у 42 (30,9%), высокоэпилептогенные — у 14 (10,3%), в том числе гиппокампальный склероз — у 8 (5,9%). Установлено, что в подавляющем большинстве случаев у взрослых с ВЭ заболевание проявляется сочетанием билатеральных тонико-клонических приступов с фокальным началом и фокальных приступов, среди последних преобладают аутомоторные — у 32,3% и диалептические — у 27,9%. Медикаментозная ремиссия среди включённых в исследование пациентов была достигнута лишь в 28,2% случаев; это подтверждает мнение о том, что ВЭ — не только самая распространённая форма ФЭ у взрослых, но и одна из самых труднокурабельных.

6.4. Теменная эпилепсия

Эпидемиология. Некоторые клинические проявления приступов, начинающихся в теменной доле мозга, были известны со времен Античности, однако пациенты с подобными иктальными проявлениями встречаются в практике нечасто [597].

По сравнению с многократно описанными височными и лобными эпилепсиями, приступам, исходящим из теменных долей мозга, посвящены лишь единичные публикации. Это связано с относительно меньшей распространённостью и трудностями диагностики теменных эпилепсий (ТЭ), что обусловлено, в свою очередь, анатомо-физиологическими особенностями теменных долей мозга.

Есть несколько сообщений о пациентах с эпилепсией теменной доли. Согласно одной из самых больших серий наблюдений из Монреальского неврологического института, пациенты с эпилептогенными областями в теменной коре за постцентральной извилиной составляли 6% пациентов с рефрактерной фокальной эпилепсией, получавших хи-

ругическое лечение в институте между 1929 и 1988 гг. [600]. Согласно T. Rasmussen, теменные приступы констатированы менее чем у 5% пациентов, подвергнутых оперативному вмешательству по поводу эпилепсии [577].

Этиопатогенез. На первом десятилетии жизни ТЭ в подавляющем количестве случаев является следствием органического поражения головного мозга (менингоэнцефалита, тяжелой ЧМТ, перинатального поражения). В практике «взрослого» эпилептолога наиболее часто встречаются пациенты с неизвестной этиологии формами, дебютировавшими без видимых причин на 2–3-м десятилетиях жизни.

Париетальные пароксизмы иногда могут вызываться сложными соматосенсорными стимулами [716]. Имеется сообщение о приступах, индуцированных горячей водой, у пациента с мальформацией в теменной области [426].

Клинические проявления. Имеется взаимосвязь между локализацией зоны начала приступов в теменной доле и их клиническими проявлениями. Повреждения или очаги приступов в передней теменной коре могут ассоциироваться с сенсомоторными феноменами в начале приступа, в то время как начало приступов из задней части теменной доли проявляется более сложными симптомами [171, 336]. Заднетеменные приступы были описаны S. Но и соавт. (1994) как «психопаретические»: они начинались с психической ауры (страх, ощущение *déjà vu*), затем следовала невозможность совершить произвольные движения и, наконец, потеря сознания [336]. Теменные приступы, в том числе билатеральные тонико-клонические, нередко характеризуются коротким постиктальным периодом, что делает их похожими на пароксизмы из лобной доли [336, 717, 721].

Частота приступов может варьировать от единичных за весь период заболевания до ежедневных. Как и при большинстве фокальных приступов, при парietальных пароксизмах встречаются как объективные, так и субъективные иктальные феномены.

Парестезии. Классические симптомы ТЭ представлены парестезиями, обычно контралатеральными очагу приступов. Пациенты могут описывать иктальные соматосенсорные симптомы как «ползание мурашек», «онемение», «покалывание», «сведение». Нарушения чувствительности контралатеральны эпилептогенным структурным повреждениям мозга. Тем не менее в ряде исследований иктальные парестезии обнаруживались менее чем в половине случаев и не всегда были контралатеральны очагу приступов [171, 336, 716], хотя по другим данным их локализационная значимость была высокой [357].

Боль. Несмотря на то что боль как иктальный феномен известна как минимум со времен J.H. Jackson [354], она редко сопутствует эпилептическим приступам [419, 677, 715, 734]. Young и Blume (1983) исследовали иктальную боль у пациентов с эпилепсией и выделили три её разновидности [737]. Наиболее часто встречались жгучие дизестезии в контралатеральных конечностях, подобные ощущения были характерны для теменных приступов. Вторым типом была боль в животе, иногда очень выраженная, связанная, в свою очередь, с возникновением приступов в височной доле [445]. И наконец, третьим видом была головная боль, не имевшая существенного локализационного значения. По данным других авторов, теменные приступы проявляются латерализованной болью в животе [171]. P. Williamson (1995), а также A. Siegel и соавт. (1999) описывают латерализованные дизестезии, боль в животе и головную боль исключительно у пациентов с приступами из теменной доли [624, 720]. Иктальная абдоминальная боль также была описана у пациента с кровоизлиянием в теменную долю [560]. Поскольку боль, как представляется в настоящее время, воспринимается подкорковыми структурами, а не корой, её появление в момент приступа может быть симптомом активации таламокортикальных путей распространения возбуждения. Тем не менее болевые иктальные феномены были описаны в сочетании с диффузным онемением во время приступов, вовлекающих вторичную сенсорную область [734, 737]. Иктальная боль также может возникнуть при раздражении первичной сенсорной коры [560].

Расстройства речи, апраксия, агнозия. В своём обзоре теменных и затылочных эпилепсий S. Sveinbjornsdottir и J. Duncan (1993) указывают, что помимо парестезии, дизестезии и боли теменные приступы могут проявляться сексуальными ощущениями, апраксией и нарушением схемы тела [647].

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

Иктальное головокружение. Иктальное головокружение было описано во время приступной активности на стыке теменной и височной долей; вкусовые галлюцинации — при раздражении теменного оперкулума [318, 377]. Довольно часто у больных отмечается иктальное головокружение («эпилептическое торнадо»), связанное с раздражением центрального отдела вестибулярного анализатора, располо-

женного в корковом поле 2v теменной доли, занимающем основание внутритеменной борозды, непосредственно позади от области представительства руки и рта в постцентральной извилине.

Распространение иктальной активности из теменной доли. Наиболее яркие клинические проявления теменных приступов появляются при их распространении вперед — в лобную долю, вниз — в височную и назад — в затылочную [69]. Тоническое напряжение мышц, автоматизмы или их сочетание могут встречаться у пациентов с приступами, начинающимися в теменной доле [275, 336, 716]. Распространение иктальной активности из теменной доли в ипсилатеральную дополнительную моторную зону было описано у пациента с установленными интракраниальными электродами P. Williamson и соавт. (1992) [716], однако в другом исследовании с применением инвазивного ЭЭГ-мониторинга подобный вариант распространения приступов выявлен не был [275]. Тем не менее асимметричная тоническая установка конечностей во время теменных приступов была в дальнейшем неоднократно описана [69, 382, 512]. У некоторых пациентов с теменными приступами отмечаются элементарные зрительные симптомы, связанные с распространением приступов в заднем направлении и порождающие ложное впечатление об их затылочном происхождении [171, 716]. Пациенты из нескольких исследований, посвящённых теменной эпилепсии, имели эпилептогенные повреждения теменной доли [69, 171, 716]. У большинства из них не было чётко латерализованной сенсорной ауры, а клинические проявления приступов свидетельствовали о вовлечении экстрапариетальных отделов коры. Диагноз теменной эпилепсии в таких случаях не может быть установлен с полной уверенностью. Исходя из клиники приступов, можно утверждать, что пациенты с латерализованной парестезией и/или дизестезией с большой долей вероятности страдают теменной эпилепсией, в то время как тонические приступы и автоматизмы не имеют существенного локализационного значения.

Важной особенностью теменных приступов является возможность их манифестации всеми вышеописанными симптомами, а также вариабельность клинических проявлений от приступа к приступу у одного и того же пациента, что объединяет теменные пароксизмы с исходящими из затылочной доли [382, 716, 718]. Это обуславливает необходимость подозревать теменные приступы у всех пациентов, не имеющих чётких клинических проявлений начала приступов из других областей мозга. При неинформативности других методов обследования на зону начала приступов может указать иктальная ОФЭКТ [336].

Слуховые галлюцинации и другие «височные» приступы. В случае распространения иктальной активности на височные доли клиниче-

ские проявления могут включать в себя слуховые галлюцинации, аутомоторные приступы или диалептические («височные абсансы»).

Сложные зрительные и слуховые галлюцинации. Если в приступную активность вовлечена кора на стыке височной, теменной и затылочной долей мозга, это может проявляться сложными зрительными и слуховыми галлюцинациями, сопровождающимися изменением сознания (dreamy state).

Другие проявления теменных приступов. Другими необычными проявлениями теменных приступов служат апросодия, амузия, аутоскопия, кинетопсия и атонические приступы [107, 412, 463, 609].

Пациенты с теменной и затылочной эпилепсией при нейропсихологическом тестировании значительно хуже осуществляют визуальные, вербальные и исполнительные функции [676].

Согласно данным H. Wang, O. David, теменные оперкулярные приступы (Parietal operculum seizures — POS) характеризуются начальными специфическими соматосенсорными ощущениями, за которыми следуют либо частые ночные гипермоторные приступы, либо контралатеральные фокальные моторные приступы [701].

Диагностика. У пациентов с теменной эпилепсией семиология и ЭЭГ могут вводить в заблуждение, а МРТ головного мозга является наиболее ценным инструментом для локализации эпилептогенной зоны [90].

Некоторые виды дисфункции теменной доли, возникающие во время приступов, невозможно обнаружить при рутинном обследовании. Так, в классическом труде W. Penfield и H. Jasper (1954) описывается пациент с объективизированными при помощи электрокортикографии теменными приступами, у которого во время приступа нарушалась дискриминационная чувствительность, интактная в межприступном периоде [558].

Вторичное вовлечение медиальных височных структур, проявляющееся автоматизмами, было зафиксировано у пациентов с приступами, начинающимися в теменной доле, при инвазивном ЭЭГ-исследовании [268, 275, 716].

Но и соавторы установили у своих пациентов теменное происхождение приступов при помощи иктальной ОФЭКТ [336].

В связи с тем что большая часть теменной доли (за исключением постцентральной извилины) является «клинически немой», начальные проявления приступов нередко отражают распространение иктальной активности на сопредельные корковые области [69, 516, 716]. Кроме того, данные рутинной ЭЭГ обычно неинформативны, а в ряде случаев

могут даже вводить в заблуждение. В связи с этим при отсутствии эпилептогенных изменений мозга, выявленных при нейровизуализации, пре хирургическое обследование может пойти в неправильном направлении [336, 716]. Несмотря на описанную выше информативность иктальной ОФЭКТ, отсутствие клинических проявлений в начале приступа может привести к запоздалому введению радиофармпрепарата и, как следствие, к получению неправильных результатов.

Учитывая низкую информативность скальпной ЭЭГ, для окончательной локализации и функционального картирования необходима инвазивная ЭЭГ. Последние достижения в клинической нейрофизиологии при оценке пациентов с рефрактерной фокальной эпилепсией включают иктальную магнитно-резонансную томографию, комбинированную ЭЭГ и ФМРТ. Высоочастотные колебания (High-frequency oscillations — HFOs) в эпилептогенной зоне могут быть использованы в качестве интериктальных биомаркеров при скальпной ЭЭГ [601].

Лечение. Препаратом выбора в лечении теменной эпилепсии является карбамазепин в режиме монотерапии. При неэффективности возможен переход на вальпроаты или топирамат, в резистентных случаях — комбинированная терапия.

В случае чёткого установления теменного происхождения приступов результаты оперативного вмешательства были, как правило, хорошими [69, 139, 171, 213, 382, 424, 716]. Так, P. Quagato и соавт. (2002) сообщают о драматическом улучшении после резекции дизэмбриопластической нейроэпителиальной опухоли теменной доли у пациента с атипичным синдромом Леннокса–Гастро [570]. В свою очередь, Y. Ng и соавт. (2003) описывают пациента с резистентными фокальными болевыми приступами, перешедшими в бессудорожный эпилептический статус, который был излечен после медиальной теменной резекции [512]. Когнитивные нарушения, возникающие после оперативного вмешательства на теменной доле, как правило, незначительны [454].

Согласно данным M. Asadollahi, M.R. Sperling, после средней продолжительности наблюдения 8,6 лет у 77,7% прооперированных больных наблюдался благоприятный исход [90].

6.5. Затылочная эпилепсия

Так же как и теменным, затылочным эпилепсиям (ЗЭ) в литературе уделяется относительно мало внимания. Очевидно, это связано с меньшей распространённостью данных форм эпилепсии, а также

объективными и субъективными трудностями установления точного локализационного диагноза у ряда пациентов с фокальными приступами, связанными с раздражением задней части гемисфер мозга. Обсуждение доброкачественной затылочной эпилепсии детского возраста (варианты Гастро и Панайотопулоса) выходит за рамки данной работы. Необходимо учитывать, что у большинства данных пациентов к пубертатному возрасту наблюдается лекарственная или спонтанная ремиссия. Также пациенты с затылочной эпилепсией не всегда имеют клинические проявления вариантов Гастро и Панайотопулоса [736].

Эпидемиология. Распространённость ЗЭ составляет менее 10% среди всех фокальных эпилептических синдромов. Частота приступов варьирует от единичных за весь период заболевания до ежедневных.

Этиопатогенез. Основным механизмом вовлечения в эпилептический процесс коры затылочной доли является валлеровское перерождение. Данное заболевание может сопровождать некоторые редкие виды патологии, например синдром Sturge Weber [619], ретиноэнцефалопатию [507], внутримозговую шванному [659].

Большинство пациентов с эпилепсией с иктальной долей, которая является классической областью мозга, участвующей в обработке эмоций. В работе J. Wang было показано, что по результатам стереоэлектронцефалографии имелся высоочастотный сдвиг постоянного тока в левой затылочной доле за 1 секунду до проявления страха, который предшествовал за 12 секунд разряду в миндалинах. Это позволяет предположить, что затылочная кора может играть важную роль в функционировании ранней эмоциональной сети, независимо от активации миндалины [702].

В настоящее время разрабатываются модели заболевания на животных, которые позволяют оценить новые терапевтические стратегии для лечения этого типа эпилепсии. Например, инъекция столбнячного токсина (TeNT) в зрительную кору крыс индуцирует фокальную неокортикальную эпилепсию без предшествующего эпилептического статуса [184].

Клинические проявления. В связи с тем что в затылочной доле локализованы первичные и ассоциативные отделы коры зрительного анализатора, симптомы её поражения связаны с расстройством элементарного зрительного восприятия (свет, цвет) и нарушением ассоциативных зрительных функций (нарушение узнавания предметов и лиц, расстройство ориентации на местности, нарушение пространственных взаимоотношений в рисунке, нарушение чтения и письма).

Раздражение затылочных долей при эпилептическом возбуждении проявляется:

- зрительными симптомами;
- глазодвигательными нарушениями;
- вегетативными симптомами.

Иctalные зрительные симптомы могут быть как позитивными, описываемыми как яркие вспышки, круги, «мурашки», «птички», мерцающие яркие пятна, пароксизмальные иллюзии в форме искажения формы, размера, цвета окружающих объектов; так и негативными, в виде «темноты перед глазами» (амавроза); квадрантной гемианопсии; наличия «чёрных пятен» (скотом).

Глазодвигательные нарушения проявляются в виде девиации глаз, пароксизмов моргания или нистагма [299].

В литературе имеются описания того, что тоническое отклонение глазного яблока вверх может быть вызвано гидроцефалией, которая не связана с имеющейся затылочной эпилепсией, и в данном случае необходимо выполнять операцию вентрикулоперитонеального шунтирования, а не заниматься подбором новых АЭП [729].

Для практического врача представляет интерес синдром Шарля Бонне (Charles Bonnet, CBS) — это расстройство со зрительным дефицитом и сложной рецидивирующей зрительной галлюцинацией у пациентов, находящихся в сознании. Он обусловлен различными патологическими состояниями глаз, центральных зрительных путей и затылочной доли. Поражение затылочной доли является важной причиной дефицита поля зрения, связанного с элементарными простыми галлюцинациями, тогда как сложные галлюцинации связаны с поражением затылочно-височной и затылочно-теменной зрительной ассоциации неокортекса [744].

Зрительные галлюцинации, как простые, так и сложные, могут возникать вторично по отношению к иctalной активности, а в некоторых случаях даже сопровождаться синдромом Capgras (Капгра), который характеризуется бредовым убеждением, что знакомый человек был заменён визуально похожим самозванцем или копией. В редких случаях бредовым фокусом могут быть объекты, а не люди [437].

Вегетативные нарушения в момент приступа проявляются в виде тошноты, рвоты, головной боли, побледнения лица [6, 66, 281].

Изолированно данная симптоматика в клинической картине встречается редко. Это связано с высокой частотой экстраокципитального распространения эпилептического возбуждения, что в конечном итоге определяет разнообразие клинических проявлений. Наиболее

часто такое распространение проходит в лобные отделы, где реализуется в области дополнительной моторной зоны. Быстрая генерализация возбуждения, свойственная этой форме лобной эпилепсии, зачастую и определяет клиническую картину, нередко проявляющуюся изолированными билатеральными тонико-клоническими приступами с фокальным началом.

Реже возбуждение распространяется в височные отделы, и в этом случае картина отличается от клиники амигдало-гиппокампальной височной эпилепсии только появлением в начале приступа зрительных симптомов, свойственных поражению затылочной доли.

Нередкое сочетание ЗЭ с головной болью послужило причиной возникновения термина «мигрень-эпилепсия», до настоящего времени встречающегося в отечественной медицинской документации [681].

Согласно данным А. Karami, S. Khodarahimi, пациенты с эпилепсией затылочной доли и пациенты с мигренью имеют значительно более низкие баллы когнитивных и перцептивных функций (опросник Bender-Gestalt II — BGT-II; Brannigan & Decker, 2003), чем здоровые люди. Кроме того, пациенты с эпилепсией затылочной доли имеют значительно более низкие баллы по всем подшкалам BGT-II по сравнению с пациентами с мигренью [376].

Диагностика. Особенностью затылочной эпилепсии является высокая частота обнаружения при нейровизуализации структурных изменений (у 3/4 всех пациентов): локальных атрофий, мальформаций, кист, опухолей и др. Причём их локализация не всегда непосредственно связана с корой затылочных долей, они могут обнаруживаться глубоко в подлежащем белом веществе.

Лечение. В случае чёткого установления затылочного происхождения приступов возможно оперативное вмешательство [315].

При затылочной эпилепсии, относительно других видов, редко проводятся операции, так как по ЭЭГ затруднено определение эпилептогенного очага; имеется высокий риск неврологического дефицита. Также у детей субъективные симптомы труднее поддаются оценке, что затрудняет правильный диагноз. Тем не менее послеоперационный исход у детей лучше, чем у взрослых, особенно у пациентов с поражением надшпорной области [202].

Глава 7

ДРУГИЕ ФОРМЫ ЭПИЛЕПСИИ И СПЕЦИФИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

7.1. Посттравматическая эпилепсия

ЧМТ является важнейшей проблемой общественного здравоохранения из-за высоких показателей смертности и долгосрочной инвалидности у выживших. Посттравматические приступы не являются редкостью после ЧМТ, как в раннем (в течение 7 дней после травмы — так называемые острые структурные), так и в позднем (после 7 дней после травмы) периоде [186].

Посттравматическая эпилепсия (ПТЭ) находится на пересечении двух-трёх различных областей: неврологии, эпилептологии и нейротравмы. Риск эпилепсии у лиц, перенёсших травму головы, как минимум втрое выше, чем в популяции. ЧМТ относится к основным факторам риска развития эпилепсии наряду с бактериальным менингитом, употреблением героина или отягощённым семейным анамнезом по эпилепсии. Несмотря на то что травма головы служит причиной лишь 5% всех случаев эпилепсии [266], ПТЭ представляет собой огромную проблему. Необходимо учитывать, что ЧМТ относится к тем этиологическим факторам эпилепсии, которые можно предотвратить.

Изучение взаимосвязи между травмой головы и эпилепсией поднимает множество важных проблем. Для эффективной профилактики и лечения посттравматической эпилепсии необходимо иметь данные о заболеваемости, а также знать, какие типы травм головы ассоциируются с развитием эпилепсии. Актуальными являются вопросы, надо ли лечить посттравматические приступы, и какова роль профилакти-

ческой антиэпилептической терапии. Кроме того, так как приступы начинаются после конкретного повреждающего воздействия — травмы головы, — посттравматические припадки могут быть использованы для изучения механизмов эпилептогенеза.

То, что травма головы может проявляться судорожными приступами, было известно со времен Гиппократов. Deretus (1527–1586) описал эпилепсию у 18-летнего мужчины, перенёсшего 6 годами ранее перелом черепа. Травма головы упоминается в списке причин эпилепсии, увидевшем свет в XIX в., впрочем, существенно уступая по важности таким факторам, как испуг или мастурбация [657]. Современные воззрения на взаимосвязь ЧМТ и эпилепсии базируются на исследованиях британских и американских ветеранов войн, отремевших в XX столетии [176, 602].

Определение. ПТЭ определяется как развитие неспровоцированных приступов после ЧМТ [537]. Ключевым звеном в термине «посттравматические приступы» является то, что травма не только предшествует, но и служит причиной приступов. Посттравматические приступы разделяются на «ранние», произошедшие в течение недели после травмы, и «поздние», начинающиеся более чем через 7 дней после повреждения. Впрочем, в некоторых исследованиях к «ранним» относят все приступы, происходящие до исчезновения острых симптомов. Также к группе ранних приступов относится отдельная подгруппа, включающая «немедленные», или «острейшие», приступы, происходящие в течение первых минут после повреждения. Ранние приступы относятся к острым структурным; поздние — к отдалённым структурным. Они могут быть одно- и многократными. Согласно классификации ILAE 1989 [196], только повторяющиеся поздние приступы соответствуют определению «посттравматическая эпилепсия». Новая классификация 2017 г. рассмотрена нами в предшествующем разделе. В настоящее время на практике термины «посттравматическая эпилепсия» и «посттравматические приступы» нередко используются одновременно.

Эпидемиология. В среднем приступы развиваются в течение первых 3 лет, наиболее часто — в первый год после травмы (57,7%). Общая частота развития посттравматических приступов составляет около 6,5%, из которых ранние составляют около 2%, а поздние — около 4,5% [506].

Задача по установлению реальной заболеваемости посттравматическими приступами осложняется целым рядом методологических проблем. Основная из них — различие критериев включения в исследование в разных работах. Например, травма головы констати-

руется некоторыми исследователями на основании единственного события — произошедшего приступа. Нередко у пациентов имеется сочетание нескольких факторов риска, таких как ранее существовавшая эпилепсия, предшествующие ЧМТ, алкоголизм. Возникновение острых структурных приступов, помимо травмы, может объясняться прекращением приёма алкоголя, действием лекарств или метаболической энцефалопатией. Для установления заболеваемости поздними посттравматическими приступами необходимо не принимать в расчёт острые структурные приступы; кроме того, необходимо учитывать статистические данные о заболеваемости неспровоцированными приступами в общей популяции. Практика показывает, что у значительного числа пациентов не представляется возможным отследить катамнез, что снижает репрезентативность исследования. Имеются также сложности при судебно-медицинской идентификации ПТЭ [741].

Согласно судебно-медицинским исследованиям Y.G. Zhang, C.X. Li, ПТЭ чаще встречался у лиц в возрасте от 21 до 40 лет; чаще у мужчин, чем у женщин; чаще в височной и лобной долях. Клиническими проявлениями были в основном фокальные приступы, ПТЭ была в основном лёгкой [742].

В результате всего вышеизложенного существует тенденция к завышению реально существующих показателей заболеваемости и распространённости посттравматической эпилепсией.

Факторы риска. ЧМТ традиционно подразделяются на «проникающие», или «открытые», нанесённые обычно летящими с огромной скоростью предметами (подавляющее их большинство составляют огнестрельные ранения); и «закрытые», нанесённые тупым предметом (полученные в результате драк, падений, автомобильных аварий и т.д.).

До настоящего времени продолжается дискуссия о том, что считать лёгкими, умеренными и тяжёлыми травмами. Диагноз «лёгкой» ЧМТ устанавливается обычно, если отсутствуют какие-либо структурные повреждения головного мозга и неврологические нарушения, за исключением кратковременной потери сознания и амнезии. В свою очередь, тяжёлая травма подразумевает объективизированное очаговое или диффузное повреждение мозга или кому, энцефалопатию или амнезию, превышающую по продолжительности 24 ч. Тяжесть ЧМТ может быть установлена с большей степенью достоверности во время неврологического исследования, включающего шкалу комы Глазго [362].

По мнению Z. Liu, Q. Sorphen, локализация травмы, тип травмы и тяжесть травмы являются основными факторами риска развития ПТЭ [444].

Согласно мнению отечественных авторов, субдуральная гематома, вдавленный перелом черепа, злоупотребление алкоголем являются достоверными предикторами ранних и поздних посттравматических приступов [43].

Для проникающих ранений факторами, ассоциирующимися с высоким риском ПТЭ, являются угнетение сознания по шкале комы Глазго до 3–8 баллов; тяжесть травмы; металлические фрагменты в полости черепа; интракраниальные гематомы и паренхиматозные кровоизлияния; стойкий неврологический дефицит и снижение объёма мозговой ткани по данным компьютерной томографии [452, 656].

В свою очередь, для непроникающих травм вдавленные переломы черепа и внутричерепные гематомы (как субдуральные, так и внутримозговые) являются факторами риска как ранних, так и поздних приступов. Многократно повышают риск приступов и повторные сотрясения головного мозга [245].

Наличие паренхиматозного кровоизлияния, вызванного травмой или инсультом, также является важным элементом в развитии приступов [381]. Продолжительность комы и оценка по шкале комы Глазго коррелируют с риском возникновения ранних и поздних приступов [245]. Существуют противоречия в отношении того, какой фактор риска приступов является наиболее весомым — внутримозговое кровоизлияние или диффузная энцефалопатия [210, 433].

Приступы у детей после преднамеренно нанесённых травм возникают с большей частотой, чем после случайных, преднамеренные травмы оказались более «злокачественными» и по другим параметрам [109].

Генетическая предрасположенность долгие годы рассматривалась как один из факторов риска посттравматических приступов. Несмотря на данные некоторых авторов о том, что у пациентов с отягощённым семейным анамнезом посттравматическая эпилепсия развивается чаще, чем в группе сравнения, наиболее тщательные исследования не подтвердили полученные ими результаты [177, 249, 613]. По результатам исследования исходов травм головы у ветеранов войны во Вьетнаме также не было получено данных о большей распространённости заболевания в семьях больных с посттравматической эпилепсией [602].

Несмотря на отсутствие объективных данных, нельзя полностью исключить, что генетическая предрасположенность повышает риск развития приступов у пациентов, перенёсших лёгкие травмы головы, впрочем, такие больные представляют собой относительно небольшую когорту среди страдающих посттравматической эпилепсией. Оче-

видно, что использование ремней безопасности и шлемов также ведёт к снижению тяжести повреждений мозга и частоты поздних приступов в результате вело-, мото- и автокатастроф. Наибольшую опасность в отношении развития посттравматической эпилепсии представляет собой увеличение количества проникающих ЧМТ вследствие огнестрельных ранений головы.

Патогенез. Травма влечёт за собой целый ряд структурных, биохимических и физиологических изменений. Механическое воздействие вызывает разрыв нервных волокон и кровеносных сосудов; диффузное аксональное повреждение, что гистологически проявляется глиозом, формированием микроглиальных рубцов, ретракцией аксонов и валлеровской дегенерацией. Фокальное повреждение характеризуется сочетанием кровоизлияния, отёка и некроза; кроме того, ЧМТ могут проявляться изолированным массивным кровоизлиянием. Нейродегенерация гиппокампа и прорастание моховидных волокон, очевидно, играют роль в развитии эпилепсии у выживших пациентов [648].

Паренхиматозное кровоизлияние с последующим накоплением гемосидерина — один из основных факторов риска эпилепсии. Экспериментальные исследования демонстрируют, что введение в неокортекс железа или его хлорида ведёт к появлению региональной эпилептиформной активности на ЭЭГ и приступам [491]. Эпилептогенный эффект железа связан с формированием свободных радикалов, и развитие приступов может быть предотвращено введением антиоксидантов. Однако точный механизм этого процесса остаётся неизвестным. У пациентов со снижением уровня белка, связывающего гемоглобин, замедлено рассасывание внутримозговых гематом, что может повышать риск посттравматических приступов.

В настоящее время в исследовательских целях используются животные модели эпилепсии после ЧМТ [159, 172, 173, 537, 608].

Например, установлена роль High mobility group box protein-1 (HMGB1) как ключевого медиатора нейровоспаления и нейродегенерации при ЧМТ и эпилепсии [706].

Согласно данным N.K. Srivastava, обнаружено повышение уровня триглицеридов, фосфолипидов и холестерина в мозговой ткани крыс с ПТЭ. Также был повышен уровень перекисного окисления липидов и цитокинов. Результаты проведённых анализов однозначно свидетельствуют о том, что воспалительная активность и окислительный стресс в мозговой ткани крыс с ПТЭ обуславливают достоверное изменение липидного обмена. Это необходимо учитывать при разработке новых препаратов и терапии для пациентов с ПТЭ [635].

У крыс приступы, происходящие немедленно или вскоре после повреждения мозга, сопровождаются повышением уровня глутамата и аспартата [594]. Возбуждающие аминокислоты не только высокоэпилептогенны, но и обладают цитотоксическим эффектом в отношении нейронов. Блокировать их негативное влияние могут антагонисты NMDA-рецепторов. Выброс возбуждающих аминокислот также может быть причиной резкого повышения концентрации внеклеточного калия, наблюдаемого в экспериментальных моделях травмы мозга [214]. Повышение экстраклеточного калия в свою очередь ведёт к гипервозбудимости нейронов, облегчая развитие приступов. Маловероятно, впрочем, что когда-либо будет найден «универсальный» механизм развития посттравматических приступов.

Латентный, или «немой», период от момента травмы до начала приступов был известен со времен Gowers. Наиболее вероятно, что травма запускает динамический эпилептогенный процесс, который повышает возбудимость нервных клеток, формирует или разрушает критически значимые связи между нейронами, что, возможно, обуславливает такое ремоделирование мозга, при котором может быть сформирована достаточных размеров сеть эпилептических нейронов, клинически проявляющаяся приступами. Также возможно, что в ряде случаев травма головы снижает «порог приступов» относительно быстро. В подобных случаях промежуток времени между травмой и первым приступом не обязательно представляет собой прогрессирующий процесс, а отражает скорость распространения патологического возбуждения до вовлечения в него критической массы нейронов. При ЧМТ (в отличие от опухоли мозга) точно известен момент начала потенциально эпилептогенного процесса, что позволяет вовремя начать применение нейропротекторов. В экспериментах на крысах, по некоторым данным, удалось установить критический период для лечебного вмешательства [289]. Тем не менее экспериментальные данные по использованию у крыс антагонистов NMDA-рецепторов в качестве нейропротекторов пока не подтверждены в исследованиях на людях.

Интересными являются исследования отечественных авторов по оценке уровня сывороточного нейрегулина-1 у человека с ЧМТ. Согласно их данным, наибольшая концентрация нейрегулина выявлена у пациентов с формированием посттравматической эпилепсии, наименьшая — в группе здоровых людей. Содержание нейрегулина-1 у пациентов, перенёвших ЧМТ без развития посттравматической эпилепсии, характеризовалось промежуточными значениями [8].

Накопленные за последнее десятилетие данные убедительно подтверждают роль дисфункции гематоэнцефалического барьера (ГЭБ)

и периваскулярного воспаления в патофизиологии эпилепсии. Длительная дисфункция ГЭБ, вызванная ЧМТ, и последующее периваскулярное воспаление могут играть важную роль в посттравматическом эпилептогенезе. В свою очередь, периваскулярное воспаление может дополнительно поддерживать дисфункцию ГЭБ [287].

Не следует забывать и о ятрогенных механизмах ПТЭ. Декомпрессионная краниотомия применяется для лечения повышенного внутричерепного давления, вторичного по отношению к ЧМТ. Краниопластика — это реконструктивная процедура, которая восстанавливает структурную целостность черепа. Судороги являются признанным осложнением краниопластики [633].

Клиника. Приступы, обусловленные ЧМТ, семиологически не отличаются от вызванных другими причинами. После травмы головы могут дебютировать все виды осознаваемых фокальных приступов (ОФП) и фокальных приступов с нарушением осознания (ФПНО), а также билатеральных тонико-клонических приступов с фокальным началом. У пациентов, перенёвших ЧМТ, был описан корковый эпилептический миоклонус, а также *epilepsia partialis continua* [302, 664]. У ряда пациентов, имеющих и фокальные, и генерализованные приступы, невозможно точно подсчитать количество приступов каждого типа.

Ранние приступы в подавляющем большинстве случаев являются генерализованными тонико-клоническими. Это особенно характерно для приступов, произошедших в день травмы [102, 225, 425, 474].

У большинства пациентов с поздними приступами происходит как минимум один генерализованный тонико-клонический приступ [363, 602]. Очевидно, около четверти больных с посттравматической эпилепсией имеют фокальные приступы с нарушением осознания, которые нередко остаются нераспознанными [102].

В исследовании ПТЭ у пациентов после умеренной и тяжелой черепно-мозговой травмы у 52% развивались генерализованные приступы; у 33% — фокальные приступы; у 15% — билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным началом [303]. В другом исследовании среди пациентов с ПТЭ с фокальными приступами 57% имели височную эпилепсию, 35% имели лобную эпилепсию и 3% — теменную и затылочную [301]. Среди больных с височной эпилепсией у 44% был выявлен медиальный височный склероз, у 26% — поражение височного неокортекса [301].

При длительном ЭЭГ-мониторинге, продолжавшемся в течение недели у пациентов после умеренной или тяжелой ЧМТ, в 11 случаях из 94 были зарегистрированы электроэнцефалографические приступы,

не проявляющиеся клинически [691]. Эти приступы обычно остаются нераспознанными; они не коррелируют с повышением внутричерепного давления или ухудшением мозгового кровотока и не являются предикторами неблагоприятного прогноза.

Диагностика. ЭЭГ не играет существенной роли в обследовании пациентов с ранними приступами. В основном она используется для дифференциальной диагностики поведенческих расстройств у пациентов с изменением и нарушением сознания.

Первоначальный диагноз травмы головы основывается на характере повреждения и результатах клинического и неврологического осмотра. Пациенту с умеренной или тяжелой ЧМТ показана экстренная компьютерная томография. В связи с тем что внутримозговое кровоизлияние, субдуральная гематома и гидроцефалия могут появляться не сразу, а спустя определённое время после травмы, повторное исследование показано пациентам, чьё состояние, вопреки ожиданиям, не улучшается или ухудшается на фоне адекватного лечения. Дебют приступов также является показанием для повторного проведения томографии.

Необходимость нейровизуализации после лёгкой ЧМТ является предметом дискуссии, однако она однозначно показана у пациентов с приступами или любыми другими неожиданными изменениями состояния. По данным крупного исследования взрослых больных, перенёвших лёгкую травму головы, 41% из тех, у кого констатировались ранние приступы, имели структурные аномалии по данным нейровизуализации, а 7% подверглись нейрохирургическому вмешательству [425].

Необходимость проведения МРТ в остром периоде травмы может быть обусловлена наличием дополнительных факторов риска эпилепсии. Пациент с первым поздним приступом должен быть обследован так, как будто у него произошёл первый в жизни неспровоцированный приступ, необходимо рассматривать и другие, помимо ЧМТ, причины развития приступов.

Дифференциальный диагноз. Флюктуации уровня сознания и интермиттирующие нарушения поведения могут вызывать диагностические трудности у пациентов, перенёвших травму головы, особенно в первые 1–2 недели после повреждения. Действительно, умеренная или тяжелая ЧМТ подразумевает наличие энцефалопатии и/или других неврологических расстройств, которые могут служить причиной приступов. Ошибки и оговорки, не сопровождающиеся другими симптомами, вспышки сильных эмоций без изменения сознания или эпизоды агрессии не должны рассматриваться как проявления приступов. Перманентные когнитивные, эмоциональные и поведенческие

расстройства также, скорее всего, не связаны с патологической электрической активностью мозга. Следует, однако, учитывать, что поведение некоторых больных с лобными приступами может быть весьма причудливым, и приступы у них ошибочно диагностируются как неэпилептические. У пациентов с когнитивными расстройствами, обусловленными энцефалопатией, нередко трудно распознать и довольно типичные фокальные приступы с нарушением осознания.

Для разработки стратегии лечения необходимо установить, что из клинических проявлений, характерных для пациента, является приступом, а что нет. В ряде случаев ответ на этот вопрос может дать только ЭЭГ-видеомониторинг. Неэпилептические приступы (психогенные приступы, псевдоприступы) описаны у детей и взрослых, перенёсших травму головы [103, 541, 709]. Несмотря на отсутствие значительного влияния ЧМТ на развитие неэпилептических приступов, она является одним из факторов риска. Впрочем, большинство пациентов с псевдоприступами, перенёсших ЧМТ, и до травмы страдали различными психическими заболеваниями, а некоторые симулировали травму головы в связи со своими заболеваниями или для решения социальных проблем.

Лечение. Пациенты с умеренными и тяжелыми травмами головы особенно уязвимы для таких физиологических последствий приступов, как метаболический ацидоз, резкое повышение внутричерепного давления, а также дыхательных расстройств, в том числе обусловленных отёком лёгких. Судороги могут вызвать дополнительные повреждения у пациентов с тяжелыми сочетанными травмами. Постиктальная спутанность затрудняет адекватную оценку неврологического статуса. В связи с этим у многих пациентов с ЧМТ, особенно в её острой стадии, применяются антиэпилептические препараты. Вальпроаты, карбамазепин и фенитоин не влияют на механизм развития посттравматической эпилепсии, являясь антиприступными, но не антиэпилептогенными препаратами. Эти выводы верны и в отношении других эпилептогенных повреждений мозга: профилактическое назначение АЭП у пациентов с опухолями мозга не снижает риск развития первого приступа.

Отсутствие влияния на частоту развития поздних приступов было показано и у таких широко используемых в остром периоде ЧМТ препаратов, как глюкокортикоиды и сульфат магния [655, 705].

Пациенты с тяжелыми ЧМТ должны получать фенитоин в течение первой недели после повреждения для снижения риска приступов и их осложнений в остром периоде травмы. В России, где не зарегистрированы фенитоин и фосфенитоин для парентерального применения, единственной альтернативой инъекционным вальпроатам для профи-

лактики ранних приступов являются пероральные АЭП. Следует учитывать, что инъекционный диазепам, часто использующийся в нашей стране для профилактики приступов у больных с ЧМТ, сохраняет терапевтическую концентрацию в веществе головного мозга лишь в течение нескольких минут после введения, что делает применение данного препарата с целью профилактики ранних приступов бессмысленным. Бензодиазепины длительного действия, используемые в Западной Европе и США (инъекционный лоразепам), к сожалению, также не зарегистрированы в России. В связи с тем что причина повышенной летальности у пациентов, получавших вальпроаты, остаётся неясной, они менее предпочтительны в качестве препаратов первого выбора. Клиренс вальпроатов у пациентов с ЧМТ обычно повышен [79].

У больных, которые перенесли единственный посттравматический приступ, решение о начале лечения АЭП зависит от факторов риска повторения приступов. Поздние приступы следуют за ранними не чаще, чем дебютируют первые неспровоцированные приступы в популяции [81, 122, 219]. Следовательно, длительное использование АЭП у пациента с ранними приступами обычно нецелесообразно. Наоборот, первый поздний приступ в большинстве случаев рецидивирует, и таким больным показано назначение медикаментозной терапии. Единого мнения о длительности применения АЭП у пациентов с посттравматическими приступами не существует. В случае изолированных ранних приступов лечение, очевидно, должно быть прекращено через несколько недель или месяцев. Напротив, у больных с поздними приступами оно должно продолжаться не менее 2 лет, нередко требует пожизненного приёма АЭП (при грубых структурных поражениях).

При поздних приступах эффективны все основные АЭП, их выбор определяется в основном потенциалом побочных эффектов, среди которых следует обращать особое внимание на седацию и расстройства поведения. Эпилептический статус, возникший вследствие травмы головы, лечится так же, как и вызванный другими причинами.

Профилактическое назначение АЭП у больных ЧМТ имеет широкое распространение в США [186].

Имеются экспериментальные данные о посттравматическом про-тивоэпилептогенном свойстве высоких доз прогестерона [279].

ПТЭ считается более трудной для лечения с помощью хирургического вмешательства.

Согласно данным F. Hitti, хирургические исходы пациентов с ПТЭ, подвергнутых височной лобэктомии (ВЛ) (temporal lobectomy — TL), были аналогичны хирургическим исходам пациентов с нетравмати-

ческой эпилепсией, подвергнутых ВЛ. Пациенты, которые не были кандидатами на резекцию, демонстрировали переменную частоту ответов на имплантацию стимулятора блуждающего нерва (vagal nerve stimulator — VNS) или адаптивного нейростимулятора (responsive neurostimulator — RNS) [334].

Прогноз. Те же проблемы, которые затрудняют оценку показателя заболеваемости поздними приступами, искажают и данные о прогнозе заболевания. Около половины пациентов, перенёвших травму головы и имеющих поздние приступы, достигают длительной ремиссии. В то же время не всегда можно быть уверенными, что из этой статистики исключены лица с изолированными ранними приступами или перенёвшие всего один приступ [177, 602, 700]. Частота достижения ремиссии при посттравматической эпилепсии, по данным W. Hauser и D. Hesdorffer (1990), составляет более 70%, являясь таким образом более высокой, чем в общей популяции больных [317]. По данным исследования исходов травм головы у ветеранов войны во Вьетнаме, средняя длительность активной эпилепсии составила 93 месяца [602]. Внутричерепная гематома, фокальные приступы, а также частые приступы в течение первого года заболевания снижают вероятность достижения ремиссии.

Заключение. Приступы являются осложнением примерно 50% проникающих и 5% непроникающих ЧМТ. Ранние приступы связаны с непосредственным влиянием повреждения и чаще встречаются у детей, чем у взрослых. Вдавленные переломы черепа, внутричерепные гематомы и тяжёлая энцефалопатия повышают риск как ранних, так и поздних приступов. Ранние приступы повышают вероятность поздних приступов, а последние, в свою очередь, имеют высокий потенциал повторения. Накопление содержащегося в гемосидерине железа, цитотоксические эффекты возбуждающих аминокислот и образование свободных радикалов могут играть роль в патогенезе посттравматических приступов. ПТЭ требует дальнейших исследований [485].

7.2. Энцефалит Кожевникова–Расмуссена

Определение. Энцефалит Кожевникова–Расмуссена (ЭКР) — это редкое хроническое неврологическое заболевание, характеризующееся односторонним воспалением в коре головного мозга и проявляющееся лекарственно-резистентной эпилепсией, прогрессирующим неврологическим и когнитивным дефицитом [681].

Первое описание ЭКР дано Т. Rasmussen и соавт. в 1958 г. как «фокальные приступы, вызванные хроническим локальным энцефалитом» [579].

Большая часть современной литературы по этой теме ориентирована на педиатрическую популяцию, однако в настоящее время этой проблемой у взрослого населения стали более активно заниматься [174].

Этиология и патогенез. Этиология ЭКР до настоящего времени остаётся неизвестной. Согласно разным гипотезам, в основе заболевания лежит вирусная инфекция или аутоиммунное поражение с участием аутоантител и/или цитотоксических Т-лимфоцитов [98, 688].

Подтверждением аутоиммунного компонента в патогенезе ЭКР служит обнаружение в сыворотке крови и ликворе больных аутоантител к глутаматным GluR2- и GluR3-рецепторам [651]. Впрочем, следует отметить, что последние выявляются и у пациентов с другими формами резистентной фокальной эпилепсии [471, 713].

Имеются исследования антител к AMPA-рецепторам (рецептор α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты) при данной нозологии [514].

Согласно X. He и соавт., рецептор аденозина A1 (A1R) и аденозинкиназа играют важную роль в этиологии ЭКР. Также повышенная регуляция рецептора аденозина A2A и пониженная регуляция GLT1 связаны с гибелью нейрональных клеток при энцефалите Расмуссена [319].

Патогенез ЭКР, вероятно, связан с адаптивной реакцией иммунной системы, активацией Т-лимфоцитов и врождённого иммунитета посредством микроглии и астроглии [547]. Наиболее распространёнными патоморфологическими признаками являются микроглиальные и лимфоцитарные узелки и периваскулярная инфильтрация, гибель нейронов и нейронофагия. На конечной стадии происходит образование полостей в коре, выраженный астроглиоз и потеря нейронных клеток [547].

Патологически изменённые варианты гена Dynamin-1-like protein (DNM1L) также связаны энцефалитом Расмуссена [524].

Вирусная инфекция (вирус Эпштейна–Барр и вирус герпеса человека) в свою очередь тоже может быть вовлечена в патогенез ЭКР [442,703].

Патологические изменения ЭКР сходны с вирусным энцефалитом, а воспаление носит прогрессирующий и мультифокальный характер с вовлечением всего полушария [435].

Любая область мозга может быть вовлечена в процесс, но чаще наблюдается лобно-инсулярное поражение, а затылочная кора поражает-

ся реже остальных. При поражении затылочной коры головного мозга, пациенты, как правило, моложе, с более тяжелым течением болезни [547, 697].

Имеются сообщения о поражении теменной области [272].

Эпилепсия и последующее воспаление оказывают пагубное влияние на выживание клеток гиппокампа и нейрогенез [462].

В настоящее время в исследовательских целях используются животные модели ЭКР [639]. Например, H. Kebir и соавт. показана эффективность блокады α 4-интегрина (одобренной терапии для лечения рассеянного склероза и болезни Крона) в снижении воспалительных маркеров, связанных с ЭКР в ЦНС [378].

В некоторых случаях травма головы может спровоцировать энцефалит Расмуссена у взрослых [630].

Клиническая картина. Заболевание поражает в основном детей или молодых взрослых, средний возраст начала около 6 лет [134, 290]. У некоторых пациентов возможно наличие продромального периода в течение нескольких лет в виде умеренного гемипареза или нечастых приступов. Острая стадия проявляется частыми приступами, возникающими из одного полушария мозга. Около 50% пациентов с энцефалитом Расмуссена имеют *epilepsia partialis continua* (кожевниковскую эпилепсию) [448]. По мере развития заболевания появляются новые симптомы фокальных разрядов, что свидетельствует о распространении воспаления на другие области полушария. Без лечения у детей развиваются гемипарез, гемианопсия, когнитивные нарушения и при страдании доминантного полушария — дисфазия в течение года от начала эпилепсии. [132]. Наконец, возможна относительно стабильная резидуальная стадия с тяжелым фиксированным неврологическим дефицитом, двигательными и когнитивными нарушениями, а также с сохраняющейся резистентной эпилепсией [662].

Помимо классической картины заболевание может проявляться более редкими течением и симптоматикой. Так, при дебюте в подростковом или взрослом возрасте развитие проявлений, как правило, медленнее, и конечный дефицит не так велик, как у детей [134, 314, 694], а приступы могут возникать из височной доли [314].

В других случаях болезнь проявляется односторонними гемиатетозом и гемидистонией [267]. Также обсуждается существование двустороннего заболевания.

Критерии диагностики. В 2005 г. группа экспертов по европейскому консенсусу предложила формальные диагностические критерии энцефалита Расмуссена [133]. Наиболее характерными признаками

являются прогрессивная односторонняя потеря функции и контралатеральная атрофия полушария, которые развиваются в течение нескольких месяцев или нескольких лет. Однако нужно учитывать, что с применением иммуносупрессивной терапии развитие предполагаемых изменений, особенно полушарной атрофии на МРТ, может быть медленнее, что вносит трудности в постановку диагноза ЭКР и, следовательно, в назначение его лечения [688].

Дополнительные методы обследования. МРТ головного мозга стала основой для диагностики и последующего наблюдения при энцефалите Расмуссена. Обычно в течение нескольких месяцев с момента наступления острой стадии у большинства пациентов наблюдается одностороннее увеличение желудочковой системы. Неоднородный гиперинтенсивный сигнал часто обнаруживается на T2/FLAIR в корковых и/или подкорковых областях [735].

Характерна склонность к изменению сигнала и потере объёма в перисильвиарной области. Типична ипсилатеральная атрофия головки хвостатого ядра, но она не обязательно сопутствует атрофии полушария и может быть ранним признаком заболевания [189]. Последующие МРТ обычно показывают прогрессирование очагов и атрофии. Исследования показывают, что самая высокая скорость потери объёма наблюдается в первые 8 месяцев болезни, в острой клинической стадии [134], и более характерны изменения скорлупы, чем хвостатого ядра [697].

Интересным направлением является оценка перфузии с помощью МРТ [409].

Функциональные исследования с использованием ПЭТ 18F-FDG показывают диффузный односторонний церебральный гипометаболизм, который может проявиться, когда атрофия на МРТ ещё минимальна [254].

Электроэнцефалография обнаруживает высокоамплитудную медленную активность в контралатеральном моторном проявлении полушария [98]. Никакие специфические аномалии ЭЭГ не могут отличить энцефалит Расмуссена от других причин фокальной эпилепсии. Однако при изначально нормальной ЭЭГ может развиваться постоянная высокая амплитуда дельта-активности над поражённым полушарием в течение нескольких месяцев от начала приступов. Кожевниковские приступы не всегда сопровождаются визуально узнаваемыми иктальными аномалиями в электроэнцефалограммах [590].

Лечение. Лечение энцефалита Расмуссена направлено на снижение тяжести и частоты приступов и улучшение функционального долгосрочного прогноза, измеряемого как двигательными, так и когнитив-

ными показателями. Однако на сегодняшний день лечение только облегчает симптомы и не устраняет основные причины [688].

Противоэпилептические препараты оказывают ограниченное влияние на судороги и прогрессирование ЭКР. Большинство случаев энцефалита Расмуссена устойчиво к противоэпилептическим препаратам.

Цель антиэпилептической терапии при энцефалите Расмуссена должна заключаться в защите пациента от самых тяжелых приступов, а именно генерализованных судорожных, а не в достижении полного отсутствия приступов. Поэтому лечение должно быть скорректировано для достижения оптимального контроля за приступами с минимальным количеством побочных эффектов [688].

Введение ботулотоксина при миоклонусе мышц лица и верхней конечности уменьшает болезненные спазмы и улучшает функциональное использование конечности [157]. Краткосрочные интенсивные иммунопрофилактические мероприятия, такие как пульс-терапия кортикостероидами, плазмаферез, инфузии ритуксимаба, показали временное благоприятное влияние на частоту приступов [421, 662].

Тем не менее иммуномодулирующее лечение, по-видимому, замедляет, а не останавливает прогрессирование заболевания при энцефалите Расмуссена, не изменяя конечный результат [688]. В 2011 г. были опубликованы отчёты об уменьшении судорог после стимуляции блуждающего нерва и транскраниальной магнитной стимуляции [294, 607].

Хороший результат даёт односторонняя стимуляция бледного шара [169].

Возможно хирургическое лечение судорог с полным отключением поражённого полушария — гемисферэктомия или гемисферотомия [688].

Имеется интересное сообщение М. Foster и соавт. об успешном лечении семилетней девочки с медикаментозно-рефрактерной эпилепсией при энцефалите Расмуссена, являющееся примером эффективной нейропластичности. Ей была выполнена полная правосторонняя анатомическая гемисферэктомия. Хирургическое вмешательство обеспечило купирование приступа. Пациентка обладала нормальным интеллектом и получила высшее образование. Функциональная МРТ обнаружила перемещение двигательной функциональности в контралатеральном полушарии, которое уже содержало необходимую клеточную архитектуру и связь белого вещества, необходимую для управления движением [264].

Тем не менее не следует забывать о возможных осложнениях после гемисферотомии по поводу энцефалита Расмуссена [352].

7.3. Эпилептический статус

Определение. Ранее эпилептический статус определяли как «состояние, характеризующееся достаточно продолжительным эпилептическим приступом или приступами, повторяющимися с настолько короткими интервалами, что наступает продолжительное и фиксированное эпилептическое состояние». Также существовало определение, согласно которому эпилептический статус — это неврологическая и медицинская чрезвычайная ситуация, проявляющаяся длительной судорожной активностью или множественными приступами без возврата к исходному состоянию [126, 562].

В связи с тем что в определении статуса не указывались временные рамки, необходимые для диагностики и лечения ЭС, возникла необходимость его пересмотра.

В 2015 г. Комиссия по классификации и терминологии эпилепсии (Commission on Classification of Epilepsies) Международной лиги по борьбе с эпилепсией (International League Against Epilepsy) поручила оперативной группе пересмотреть концепции, определения и классификацию ЭС. Предложенное новое определение звучит следующим образом: «Эпилептический статус — это состояние, ставшее результатом недостаточности механизмов, отвечающих за прекращение приступов, или результатом действия механизмов, вызывающих аномально длительные приступы (после времени t_1). Это состояние, способное привести к длительным последствиям (после времени t_2), включающим повреждение или гибель нейронов, изменения нейрональных сетей, в зависимости от типа и длительности приступов».

Данное определение содержит две точки на временном отрезке.

Первая — длительность приступа при достижении момента времени t_1 , при котором приступ рассматривается как «продолженная эпилептическая активность». Вторая — t_2 — момент времени, при достижении которого есть риск долгосрочных последствий.

В случае судорожного (тонико-клонического) ЭС вычисление обоих моментов времени (t_1 — 5 минут, t_2 — 30 минут) основано на экспериментах с животными и клинических исследованиях. Полученные данные неполные, вышеописанные моменты времени стоит рассматривать лишь как наиболее точные на сегодняшний день. Научные данные для других форм ЭС уточняются.

Однако практическому врачу скорее необходимы не данные в минутах, а другие объективные критерии для конкретного пациента, указывающие на то, что «приступ рассматривается как продолженная

эпилептическая активность», и когда имеется «риск долгосрочных последствий».

Классификация. В 2015 г. приняты 4 оси классификации ЭС: семиология, этиология, электроэнцефалографические корреляции и возраст.

Необходимо иметь в виду, что с появлением новой классификации эпилепсии ИЛАЕ 2017, которую мы обсуждали ранее, назрела необходимость изменить терминологию классификации ЭС 2015 г. Таким образом, практический врач, не успев привыкнуть к новой классификации, вынужден осваивать очередное нововведение прогрессивной эпилептологической общественности. Мы приводим классификацию 2015 г. с её оригинальной терминологией, оставляя это для очередного конгресса.

Семиология. Семиология (ось 1) перечисляет различные формы ЭС, разделяя их на состояния, вовлекающие (судорожный, миоклонический, фокальный моторный, тонический и гиперкинетический ЭС) и не вовлекающие двигательную сферу — с развитием комы или без неё.

Классификация эпилептического статуса по семиологии.

- А. С явными двигательными проявлениями:
 - А.1. Судорожный:
 - А.1.a. Генерализованный судорожный.
 - А.1.b. Фокальный с генерализацией.
 - А.1.c. Неустановленный (фокальный/генерализованный).
 - А.2. Миоклонический:
 - А.2.a. С комой.
 - А.2.b. Без комы.
 - А.3. Фокальный моторный:
 - А.3.a. Повторные фокальные моторные приступы (джексоновская эпилепсия).
 - А.3.b. *Epilepsia partialis continua*.
 - А.3.c. Адверсивный.
 - А.3.d. Окулоклонический.
 - А.3.e. Иктальный парез (фокальный ингибиторный статус).
 - А.4. Тонический.
 - А.5. Гиперкинетический.
- В. Без явных двигательных проявлений:
 - В.1. С комой (в том числе «трудноуловимый» эпилептический статус).
 - В.2. Без комы:

В.2.a. Генерализованный:

В.2.a.a. Статус типичных абсансов.

В.2.a.b. Статус атипичных абсансов.

В.2.a.c. Статус миоклонических абсансов.

В.2.b. Фокальный:

В.2.b.a. Без нарушения сознания (аура с вегетативными, сенсорными, зрительными, обонятельными, вкусовыми, эмоциональными, психическими, экспериментальными или слуховыми симптомами).

В.2.b.b. Афатический.

В.2.b.c. С нарушением сознания.

В.2.c. Неустановленный (фокальный/генерализованный):

В.2.c.a. Вегетативный

Этиология. Этиология (ось 2) — субкатегория, отражающая причины приступов.

При наличии установленной причины ЭС считается симптоматическим. Согласно этой оси, ЭС можно разделить на следующие подвиды:

1) симптоматический:

- острый (инсульт, интоксикация, малярия, энцефалит и др.);
- отдалённый (посттравматический, постэнцефалитический, постинсультный и др.);
- прогрессирующий (опухоль головного мозга, болезнь Лафора и другие прогрессирующие миоклонические эпилепсии, деменция и др.);
- другие установленные причины;

2) криптогенный (причина развития ЭС неясна).

Термины «идиопатический» и «генетический» не применяются к этиологии, лежащей в основе ЭС. При идиопатических или генетических эпилептических синдромах причины статуса и причины заболевания различны, ЭС при этих синдромах могут вызвать некоторые метаболические, токсические или внутренние факторы (депривация сна и др.). К примеру, у пациентов с ювенильной миоклонической эпилепсией, которая относится к идиопатическим или генетическим синдромам, ЭС является симптоматическим (даже если он возник из-за неправильного приёма противоэпилептических препаратов, резкого прекращения терапии или передозировки лекарственных веществ). Термин «криптогенный» в данной классификации используется в его первоначальном значении — «причина неизвестна».

Развитие генерализованного судорожного ЭС зависит от возраста пациента, истории эпилепсии и наличия эпизодов ЭС в анамнезе.

У взрослых развитие ЭС чаще всего связано с отдалёнными причинами, у пациентов с длительным анамнезом эпилепсии причиной ЭС обычно служит прекращение приёма антиэпилептических препаратов. Травмы головы, нейроинфекции и нарушения мозгового кровообращения — типичные причины развития статуса *de novo*. У детей более 40% случаев ЭС составляют пролонгированные фебрильные приступы.

Электроэнцефалографические корреляции. ЭЭГ-корреляции (ось 3) отражают последние рекомендации описания ЭЭГ:

- 1) локализация: генерализованная, латерализованная, билатеральная независимая, мультифокальная;
- 2) название паттерна: периодические разряды, ритмичная дельта-активность, пик-волновые комплексы, острая-медленная волна;
- 3) морфология: острота, количество фаз (например, трёхфазные волны), абсолютная и относительная амплитуда, полярность;
- 4) представленность во времени: распространённость, частота, длительность разрядов, количество за единицу времени, начало (внезапное или постепенное), динамика изменений (нарастающие, флюктуирующие или статичные разряды);
- 5) модуляция (стимул-индуцированная или спонтанная);
- 6) реактивность (изменение под действием вмешательств, лекарств).

Ни один из иктальных ЭЭГ-паттернов любого типа ЭС не является специфическим. Эпилептиформные разряды считаются отличительным признаком, но с увеличением продолжительности ЭС могут преобладать изменения ЭЭГ и ритмические неэпилептиформные паттерны.

Схожие ЭЭГ-паттерны, например трёхфазные волны, могут быть записаны при различных патологических состояниях, что приводит к существенной путанице в источниках литературы. Несмотря на большое количество мышечных и двигательных артефактов, ограничивающих клиническое значение исследования при ЭЭГ-записи судорожных форм ЭС, такое исследование является незаменимым в диагностике несудорожных форм ЭС, так как клинические признаки данных форм часто тонкие и неспецифические. Достижения электрофизиологических методов расширяют функциональные возможности использования ЭЭГ в аварийных ситуациях и позволяют лучше разграничить высокодинамичные изменения ЭЭГ-паттернов. В настоящее время нет доказательной базы ЭЭГ-критериев ЭС.

Возраст. По возрасту (ось 4) пациентов разделяют на новорождённых (до 30 дней), младенцев (от месяца до 2 лет), подростков (от 2 до 12 лет), взрослых (от 12 до 59 лет) и пожилых (старше 60 лет).

Эпидемиология. Ежегодная частота встречаемости варьирует в разных популяциях от 9,9 до 41 на 100 тыс. населения. Велика вероятность занижения статистических показателей в связи с необращением за медицинской помощью или смертью пациента до установления диагноза. Стоимость лечения, связанного с ЭС, в США составляет примерно \$ 9 тыс. у детей и \$ 15 тыс. у взрослых [604].

Патогенез. Большинство судорожных приступов имеют небольшую продолжительность, их моторные проявления заканчиваются в течение 2 минут. Согласно данным W.H. Theodore и соавт. [661], длительность тонико-клонических судорог составляет в среднем 62,2 секунды. Как было показано в работах В.А. Карлова, существуют механизмы, способные остановить судорожный приступ в течение короткого времени, в качестве механизма активного подавления приступа при ЭС выступает медленная активность [20]. Кроме того, для многих пациентов характерен рефрактерный период, составляющий минуты, часы или дни, во время которого повторение приступов невозможно. Однако в некоторых случаях останавливающие приступ механизмы не срабатывают, и иктальная активность персистирует или интермиттирует в течение длительного времени.

К нейрональным ингибиторным механизмам, способным внести свой вклад в прекращение приступов, относятся:

- кальций-зависимые калиевые потоки;
- блокада NMDA-рецепторов ионами магния;
- ингибиторный эффект аденозина, опиоидных пептидов и гамма-аминомасляной кислоты.

Приступная активность при генерализованном судорожном приступе обуславливает нарушения метаболизма, представляющие угрозу для жизни пациента. Учитывая патофизиологические изменения, возникающие во время ЭС, выделяют фазу компенсации (первые 30 минут) и фазу декомпенсации (после 30 минут).

Во время фазы компенсации происходит массивный выброс катехоламинов, приводящий к повышению артериального давления, частоты сердечных сокращений и глюкозы крови. При длительных судорогах развивается стойкая гипертермия, ведущая к повреждению головного мозга и ухудшающая прогноз. Могут возникать аритмии, в том числе и фатальные. Кроме того, часто развивается ацидоз, у 25% больных рН артериальной крови падает ниже 7,0. Ацидоз у таких больных в основном связан с образованием лактата, но также вероятна связь с повышением уровня CO_2 в крови, что может вести к жизнеугрожающему угнетению сознания. Ацидоз повышает риск аритмий

и гипотензии и в сочетании с сердечно-сосудистыми осложнениями может стать причиной отёка лёгких. Активность вегетативной нервной системы ведёт к потливости, усилению бронхиальной секреции, саливации, рвоте. Однако в целом метаболические нарушения на этом этапе компенсированы за счёт усиления мозгового кровотока, и риск поражения мозга не высок.

Во время фазы декомпенсации нарушаются компенсаторные механизмы, приводящие к прогрессирующему снижению артериального давления и гипоксии, что в свою очередь приводит к недостаточному кровоснабжению головного мозга, а также к сердечной недостаточности. Повреждение головного мозга при ЭС обусловлено гипоперфузией и метаболическими нарушениями, но главную роль играет эксайтотоксичность. Она вызвана как электрической приступной активностью, так и повторной деполяризацией нейронов, происходящей во время непрерывных судорог.

Электрическая активность приводит к постепенно увеличивающемуся притоку кальция в поражённые нейроны, что запускает процессы апоптоза, вследствие чего происходит гибель нейронов в различных областях головного мозга. Повышенное внутричерепное давление при «позднем» статусе, усугублённое системной гипотензией, может привести к отёку мозга.

Нарушения не ограничиваются метаболизмом мозга. Вследствие лёгочной гипертензии и отёка лёгких давление в лёгочной артерии превышает осмотическое давление крови, что ведёт к повреждению лёгочных капилляров. Сердечный выброс падает в связи со снижением сократимости левого желудочка и падением ударного объёма, что служит причиной развития сердечной недостаточности. В целом эпилептический статус ведёт к гипертермии, лактат-ацидозу, гипогликемии, гипонатриемии, гипо- и гиперкалиемии. Могут развиваться острый тубулярный некроз, почечная недостаточность, печеночная недостаточность, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. При тяжелых судорогах почечную недостаточность может усугубить рабдомиолиз. Чем дольше длится статус, тем больше риск повреждения головного мозга. Таким образом, во время статуса наиболее важно прекращение с помощью антиэпилептических препаратов двигательной и электрической приступной активности.

Вирусная инфекция (вирус Эпштейна–Барр), в свою очередь, тоже может быть вовлечена в патогенез ЭС [592].

В настоящее время в исследовательских целях используются животные модели ЭС [399, 740].

Не следует забывать и о ятрогенных механизмах ЭС. Например, М. Abdallah с соавт. описали ЭС, вызванный случайным эпидуральным введением дигоксина [63].

Клинические проявления. Генерализованный судорожный ЭС характеризуется пароксизмальной или перманентной двигательной активностью. Она может быть тонической, клонической или тонико-клонической, симметричной или асимметричной, хорошо заметной или слабой, но всегда ассоциируется с выраженным нарушением сознания и двусторонними (часто асимметричными) иктальными разрядами на ЭЭГ.

Стадия ЭС, которую обычно называют «клинически выраженный генерализованный судорожный эпилептический статус», чаще всего начинается с серии дискретных генерализованных приступов, характеризующихся тонической, клонической или тонико-клонической двигательной активностью, сопровождающейся эпилептиформными разрядами на ЭЭГ, изменяющимися в ходе судорог. На данной стадии статуса клонические судороги внезапно прекращаются, что совпадает с завершением приступа на ЭЭГ.

Как правило, в межприступном периоде к пациенту частично возвращается сознание, однако если больной не находится в состоянии активного бодрствования без какой-либо остаточной спутанности и/или других неврологических симптомов, следует считать, что генерализованный судорожный ЭС у него продолжается. Если на данной стадии больной не получает лечения или оно неадекватно, двигательные проявления, несмотря на персистирование ЭС, становятся всё более стёртыми.

Во время следующей фазы генерализованного судорожного ЭС — «генерализованный судорожный эпилептический статус со стёртыми клиническими проявлениями» — у пациента выявляются лишь единичные сокращения мышц пальцев, передней брюшной стенки, лица или нистагмоидные движения глазных яблок.

В случае если статус продолжается, двигательная активность у пациента не выявляется вообще, несмотря на персистирование эпилептиформных разрядов на ЭЭГ. Эта — терминальная — стадия генерализованного судорожного ЭС носит название «электрический генерализованный судорожный эпилептический статус».

Таким образом, эволюция нелеченого (или неадекватно леченого) генерализованного судорожного ЭС идёт от клинически выраженного генерализованного судорожного ЭС к генерализованному судорожному ЭС со стёртыми клиническими проявлениями и завершается электрическим генерализованным судорожным ЭС. Однако у некоторых пациентов с тяжелой энцефалопатией (например, аноксической энце-

фалопатией) стадии генерализованного судорожного ЭС со стёртыми клиническими проявлениями предшествуют лишь 1–2 (а иногда и ни одного) генерализованных эпилептических приступа.

Интериктальная симптоматика зависит от стадии генерализованного судорожного ЭС. Дискретные приступы обычно эволюционируют от начальной фазы тонического напряжения мышц к их клоническим сокращениям, нарастающим по амплитуде и снижающимся по частоте, которые затем проходят быстро и полностью. После этого пациент находится в коматозном состоянии и неподвижен. Если это действительно интериктальный период, на ЭЭГ фиксируется низкоамплитудная активность, не содержащая эпилептиформных разрядов. В случае дискретного генерализованного приступа пациент постепенно выходит из комы, параллельно этому нормализуется активность на ЭЭГ. Однако даже если пациент приходит в себя, а на ЭЭГ продолжает персистировать эпилептиформная активность, недопустимо констатировать прекращение генерализованного судорожного ЭС. В классических случаях двигательная активность при генерализованном судорожном ЭС эволюционирует от клинически выраженной до стёртой, при этом электроэнцефалографические и клинические нарушения носят перманентный характер.

При эпилептическом статусе может быть распространённое поражение нервной системы. Например, K. Daida с соавт. описали случай рефрактерного эпилептического статуса с поражением лимбической системы, спинного мозга и периферических нервов [209].

Диагностика. Рекомендации по ЭЭГ-мониторингу.

1. Использование ЭЭГ обычно требуется для определения эффективности терапии ЭС.
2. Непрерывный мониторинг ЭЭГ должен быть начат в течение 1 ч от начала ЭС.
3. Продолжительность ЭЭГ-мониторинга у коматозных пациентов должна составлять не менее 48 ч, чтобы исключить бессудорожные приступы.
4. Специалисты, читающие ЭЭГ в условиях интенсивной терапии, должны иметь специальную подготовку в интерпретации ЭЭГ, в том числе умение анализировать «сырую» электроэнцефалограмму, а также дифференцировать артефакты. Для оценки тяжести ЭС на Западе применяется шкала Status Epilepticus Severity Score (STESS) [276].

Разумеется, во время ЭС МРТ не выполняется. По данным M. Requena с соавт., характерные изменения сигнала в режимах DWI

и T2WI были замечены примерно у половины пациентов, прошедших ранние (< 24 ч) исследования МРТ головного мозга, и были связаны с функциональным состоянием пациентов при выписке [585].

Лечение. Лечение генерализованного судорожного эпилептического статуса начинается с фазы **стабилизации** (0–5 минут), которая включает в себя стандартную первоначальную первую помощь при приступах.

К фазе **начальной терапии** следует переходить при длительности приступа более 5 минут, завершать эту фазу — к 20-й минуте, когда будет очевиден ответ (или отсутствие ответа) на начальную терапию. В качестве препаратов выбора начальной терапии рекомендуются бензодиазепины (в частности, мидазолам внутримышечно, лоразепам или диазепам внутривенно) с учётом их эффективности, безопасности и переносимости (уровень доказательности А).

Важно отметить, что фенобарбитал также считается эффективным и хорошо переносимым препаратом, но из-за более медленной скорости введения по сравнению с тремя рекомендованными бензодиазепинами он позиционируется в качестве альтернативной первоначальной терапии и не является препаратом выбора.

Для добольничных рекомендаций или в случае недоступности трёх вариантов бензодиазепинов первой линии обосновано начало альтернативной терапии ректальным диазепамом, интраназальным и зашечным мидазоламом (уровень доказательности В).

Первоначальная терапия должна быть введена в виде одной адекватной полной дозы, а не разбита на несколько меньших приёмов. Начальные методы лечения не следует назначать дважды, за исключением внутривенных форм лоразепама и диазепама, которые могут быть 1 раз повторены в полных дозах (уровень доказательности А).

Терапия второй линии должна начинаться при длительности приступа, достигшей 20 минут, и завершаться к 40-й минуте, когда ответ (или отсутствие ответа) становится очевидным.

Приемлемые варианты включают фосфенитоин (уровень U), вальпроевую кислоту (уровень В) и левитирацетам (уровень U). Нет чётких доказательств преимущества какого-либо из этих средств.

Терапию третьей линии следует начинать, когда длительность приступа достигает 40 минут. Здесь нет никаких определённых рекомендаций для выбора терапии (уровень U). По сравнению с первоначальной терапией вторая и третья линии часто менее эффективны (для взрослых уровень доказательности А, для детей уровень доказательности С).

Если вторая линия терапии не может остановить судороги, тактика лечения должна включать повторение второй линии или применение анестезирующих препаратов, таких как тиопентал натрия, мидазолам, фенобарбитал или пропофол (все с непрерывным контролем ЭЭГ).

Данная схема не рассматривает лечение рефрактерного эпилептического статуса.

Ниже приведён алгоритм терапии судорожного эпилептического статуса. Представленный алгоритм не возрастспецифичен, так как патофизиологические повреждения, вызываемые продолжительными судорогами (эпилептическим статусом), и воздействие на нейронные рецепторы противосудорожных препаратов одинаковы для детей и взрослых, что позволяет выработать единый подход для всех пациентов старше новорождённых.

Алгоритм лечения судорожного эпилептического статуса

1. Фаза стабилизации (0–5 минут).

Мероприятия, проводимые на догоспитальном этапе врачами скорой помощи:

- стабилизация пациента (оценить проходимость дыхательных путей, дыхание, кровообращение);
- оценка времени от начала приступа и общего состояния пациента;
- оценка оксигенации, подача кислорода через маску, при необходимости — интубация;
- установка ЭЭГ-мониторинга;
- оценка уровня глюкозы, при показателях менее 60 мг/дл (3,31 ммоль/л) рекомендовано введение следующих веществ: взрослым — 100 мг тиамина, затем 50 мл 50% глюкозы внутривенно; детям старше 2 лет — 2 мл/кг 25% глюкозы внутривенно; детям младше 2 лет — 4 мл/кг 12,5% глюкозы внутривенно;
- налаживание венозного доступа, контроль электролитов, показателей общего анализа крови, при необходимости — уровня антиконвульсантов.

В случае если приступ прекратился, рекомендовано наблюдение, при необходимости — симптоматическая терапия. Если приступ продолжается, совершается переход к фазе начальной терапии.

2. Фаза начальной терапии (5–20 минут).

Выберите одну из нижеперечисленных эквивалентных схем терапии:

- мидазолам внутримышечно (10 мг для веса > 40 кг, 5 мг для веса 13–40 кг, разовая доза);
- лоразепам внутривенно (0,1 мг/кг на приём (максимум 4 мг), можно 1 раз повторить дозу);
- диазепам внутривенно (0,15–0,2 мг/кг на приём (максимум 10 мг), можно 1 раз повторить дозу).

Если ни один из 3 вышеописанных вариантов недоступен, выберите один из следующих:

- фенобарбитал внутривенно (15 мг/кг, разовая доза);
- диазепам ректально (0,2–0,5 мг/кг на приём (максимум 20 мг), разовая доза, уровень доказательности В);
- интраназальный или щечный мидазолам (уровень доказательности В).

3. Фаза терапии второй линии (20–40 минут).

Выберите одну из нижеперечисленных схем терапии второй линии:

- фосфенитоин внутривенно (20 мг/кг (максимум 1500 мг, дозы указываются в пересчёте на фенитоин), разовая доза, уровень доказательности U);
- вальпроевая кислота внутривенно (40 мг/кг (максимум 3000 мг), разовая доза, уровень доказательности В);
- леветирацетам внутривенно (60 мг/кг (максимум 4500 мг), разовая доза, уровень доказательности U).

Если ни один из вышеописанных вариантов не доступен, попробуйте (если не давался ранее) фенобарбитал внутривенно (15 мг/кг, разовая доза, уровень доказательности В).

В случае если приступ прекратился, рекомендовано наблюдение, при необходимости — симптоматическая терапия. Если приступ продолжается, совершается переход к фазе терапии третьей линии.

4. Фаза терапии третьей линии (40–60 минут).

Рекомендован повтор второй линии терапии или препараты для наркоза — тиопентал натрия, мидазолам, пропофол, пентобарбитал под контролем ЭЭГ.

Резистентный эпилептический статус. Если по данным ЭЭГ и/или клинического осмотра ЭС продолжается, несмотря на применение внутривенных противоэпилептических препаратов или наркотических средств, то он считается «резистентным», «рефрактерным» или «сверхрефрактерным». Для того чтобы прекратить этот статус, существует несколько резервных вариантов, однако их доказательная база невелика [246].

Рекомендованное лечение резистентного эпилептического статуса (ЭС)

Препарат/ начальная доза	Доза продолженной инфузионной терапии	Побочные эффекты	Примечание
Мидазолам 0,2 мг/кг; вводить со скоростью инфузии 2 мг/мин	0,05–2 мг/кг/ч непрерывной инфузии, при возобновлении ЭС 0,1–0,2 мг/кг болюсно, увеличение непрерывной скорости инфузии на 0,05–0,1 мг/кг/ч каждые 3–4 ч	Угнетение дыхания, снижение артериального давления	Возможно развитие тахикардии (после длительного использования), активные метаболиты выводятся почками, короткая продолжительность действия, не содержит пропиленгликоль
Пентобарбитал 5–15 мг/кг, можно дать дополнительно 5–10 мг/кг; вводить со скоростью инфузии ≤ 50 мг/мин	0,5–5 мг/кг/ч непрерывной инфузии, при возобновлении ЭС — 5 мг/кг болюсно, увеличение непрерывной скорости инфузии 0,5–1 мг/кг/ч каждые 12 часов	Угнетение дыхания, снижение артериального давления, угнетение сердечной деятельности, парез кишечника, в высоких дозах — угнетение неврологического статуса	Требуется искусственная вентиляция лёгких, внутривенная форма содержит пропиленгликоль
Пропрофол 20 мкг/кг/мин с 1–2 мг/кг нагрузочной дозы	30–200 мкг/кг/мин непрерывной инфузии, следует соблюдать осторожность при введении высоких доз (> 80 мкг/кг/мин) в течение длительных периодов времени (> 48 ч); у детей соблюдать осторожность при дозах > 65 мкг/кг/мин, противопоказан у детей раннего возраста; при возобновлении ЭС — увеличение непрерывной скорости инфузии на 5–10 мкг/кг/мин каждые 5 минут или на 1 мг/кг болюса плюс непрерывная инфузия титрования	Гипотония, угнетение дыхания, сердечная недостаточность, рабдомиолиз, метаболический ацидоз, почечная недостаточность	Требуется искусственная вентиляция лёгких, необходимо построить ежедневное потребление калорий (1,1 ккал/мл)
Тиопентал натрия 2–7 мг/кг, вводить со скоростью инфузии ≤ 50 мг/мин	0,5–5 мг/кг/ч непрерывной инфузии, при возобновлении ЭС 1–2 мг/кг болюсно, увеличение непрерывной скорости инфузии на 0,5–1 мг/кг/ч каждые 12 ч	Гипотония, угнетение дыхания, сердечная недостаточность	Требуется искусственная вентиляция лёгких, метаболизируется до пентобарбитала

Обычно рекомендуется немедленно начинать дополнительные меры — прежде всего повторное введение препаратов. Нет данных, позволяющих предположить, что осторожное ожидание безопаснее, чем более агрессивная терапия. Следовательно, рекомендуется немедленно приступать к дополнительному лечению в сочетании с интенсивной терапией.

Если на первом этапе терапия терпит неудачу, показано непрерывное вливание антиэпилептических препаратов для подавления судорог. Использование вальпроевой кислоты, леветирацетама и фенитоина/фосфенитоина болюсно также можно рассматривать, если они не были введены ранее. Наиболее часто в качестве непрерывной инфузии рекомендуется применять мидазолам, пропофол и фенобарбитал, в некоторых странах также используется тиопентал натрия. Дозирование и особенности этих препаратов описаны в *табл. 7.1*.

По данным F. Brigo с соавт., при бензодиазепин-резистентном судорожном ЭС эффективны высокие дозы фенобарбитала, а лаксамид и вальпроаты лучше переносятся [152].

В настоящее время нет достаточного количества данных, позволяющих сделать выводы о предпочтительности применения какого-либо из препаратов. В случае с пропофолом необходимо рассматривать его профиль безопасности, так как возможно развитие инфузионного синдрома. Клинически данный синдром проявляется сердечно-сосудистой недостаточностью, рабдомиолизом, липемией. Из двух других соединений мидазолам может вызывать меньшую гипотензию, поскольку не содержит растворителей (пропиленгликоля), и может быть более предпочтительным в некоторых клинических ситуациях. Пентобарбитал, с одной стороны, имеет более высокую скорость купирования резистентного ЭС, чем мидазолам, с другой стороны — больше побочных эффектов. Использование непрерывной инфузии антиэпилептических препаратов часто требует искусственной вентиляции лёгких и мониторинга сердечно-сосудистой системы, может возникнуть необходимость в применении вазопрессоров.

Интенсивность и продолжительность терапии. В настоящее время нет данных для создания стандартизированной схемы интенсивности и длительности лечения резистентного ЭС. Интенсивность лечения обычно определяется результатами ЭЭГ, а не уровнем концентрации препаратов в сыворотке крови.

Рекомендовано продолжать ЭЭГ-контроль в течение 24–48 ч с последующим постепенным прекращением непрерывной инфузии антиэпилептических препаратов. Следует помнить о возможности развития

рецидивирующего резистентного ЭС при первоначальном прекращении непрерывного вливания антиэпилептических препаратов.

В таком случае необходимо вернуться к прежним или перейти к более высоким дозам непрерывного вливания антиэпилептических препаратов в течение дополнительного периода времени, с добавлением или без добавления другого препарата.

Агрессивное медикаментозное лечение должно быть продолжено до тех пор, пока не будет определена его эффективность. Целесообразно проводить длительную терапию у молодых соматически неотягощённых пациентов, а также в отсутствие внутричерепных поражений, предполагающих плохой прогноз (например, корковый ламинарный некроз).

Практикующему врачу приходится соблюдать баланс между необходимостью агрессивного контроля приступов и рисками лечения [337].

Особое внимание должно быть уделено своевременной диагностике неконвульсивного эпилептического статуса, так как при нём велика опасность позднего назначения необходимых препаратов [96].

Альтернативные методы терапии. Несмотря на то что зарегистрировано много сообщений относительно новых методов вмешательства для лечения резистентного ЭС, в настоящее время нет рандомизированных исследований или убедительных доказательств необходимости раннего начала этих мероприятий.

Тем не менее необходимо учитывать существование альтернативных средств и рассматривать возможность их использования в индивидуальной клинической ситуации.

Выделяют следующие альтернативные средства и методы для лечения резистентного ЭС:

- кетамин (способ применения — внутривенно капельно; потенциально нейротоксичен);
- кортикостероиды — при энцефалитах Расмуссена и энцефалопатии Хашимото);
- ингаляционные анестетики (характеризуются высокой частотой осложнений), в частности ксенон [739, 740];
- иммуномодуляция (иммуноглобулин) — при энцефалите Расмуссена, кожевниковской эпилепсии;
- стимуляция вагуса — при катастрофической эпилепсии у детей раннего возраста и другой патологии [500];
- кетогенная диета — при синдроме Ландау–Клеффнера (преимущественно педиатрическая практика);
- гипотермия (зарегистрированы единичные случаи применения);
- электросудорожная терапия, например битемпоральная электроконвульсивная терапия [616];

- транскраниальная магнитная стимуляция — при кожевниковской эпилепсии;
- глубокая стимуляция передней таламической области [346].

Особенности педиатрической практики. Нет никаких доказательств того, что дети иначе реагируют на лечение ЭС, чем взрослые. Тем не менее для оптимизации терапии ЭС следует учитывать фармакокинетические различия между детьми и взрослыми, риск побочных эффектов (например, синдром инфузии пропофола) и специфические особенности организма детей.

Маленькие дети, страдающие эпилепсией, в случае развития пиридоксинзависимых судорог должны получать пиридоксин внутривенно.

Существует некоторая настороженность относительно возможной гепатотоксичности вальпроевой кислоты у детей младшего возраста (< 2 лет), особенно с метаболическими или митохондриальными расстройствами. Описана серия подобных случаев с использованием диазепама в виде непрерывной инфузии с дозами в диапазоне от 0,01 до 0,03 мкг/кг/мин для управления резистентным ЭС, но эта схема не нашла широкого применения в современной практике.

Заключение. Генерализованный судорожный ЭС в настоящее время следует классифицировать по семиологии, этиологии, ЭЭГ-корреляциям и возрасту пациента. Ключевую роль в диагностике данного состояния играет ЭЭГ-мониторинг, начатый в максимально короткий срок от момента начала приступа.

Подход к терапии судорожного ЭС не является возрастспецифичным и основан на временных особенностях течения патологического состояния: лечение начинается с фазы стабилизации (0–5 минут), при продолжительности приступа более 5 минут приступают к фазе начальной терапии (бензодиазепины). Терапия второй линии должна начинаться при длительности приступа, достигшей 20 минут, и завершаться к 40-й минуте, когда следует начинать терапию третьей линии. Если ЭС сохраняется после вышеуказанной терапии, он считается резистентным, в этом случае рекомендуется рассмотреть повторное введение препаратов и альтернативные методы лечения.

В настоящее время клинические исследования сосредоточены на раннем прекращении приступов в догоспитальных условиях. Внимание исследователей переместилось с испытаний противоэпилептических препаратов второй линии, на изучение анестетиков для рефрактерного генерализованного судорожного эпилептического статуса. Это связано с желанием избежать повреждения нейронов и имеющейся фармакорезистентности, связанной с длительными приступами [126].

Глава 8

ЭПИЛЕПСИЯ У ОСОБЫХ ГРУПП НАСЕЛЕНИЯ

8.1. Эпилепсия у женщин репродуктивного возраста

Женщины с эпилепсией сталкиваются с особыми проблемами на протяжении всей своей жизни из-за воздействия приступов и противоэпилептических препаратов на гормональную функцию, потенциально влияющую как на сексуальное, так и на репродуктивное здоровье [100]. Женщины, страдающие преимущественно рефрактерной эпилепсией, обращаются за помощью в решении своих сексуальных проблем значительно чаще, чем женщины из других групп [322].

Согласно данным Epilepsy Birth Control Registry (EBCR), в США у женщин с эпилепсией имеется 9,2% риска бесплодия и 20,7% риска нарушения фертильности [460].

Эпилепсия и нейроэндокринные функции. Изучение проблем, связанных с нарушением нейроэндокринных функций при эпилепсии, взаимосвязь дисфункции половых желёз и эпилепсии занимают одно из центральных мест в современной эпилептологии. Половые гормоны могут непосредственно влиять на метаболические процессы в головном мозге, изменяя порог судорожной готовности, в то же время и сама эпилепсия способна приводить к гормональному дисбалансу и развитию нейроэндокринных нарушений.

Экспериментальные и клинические исследования показали, что гормоны яичников оказывают глубокое влияние на нейрональную возбудимость. Эффект эстрогенов на функцию головного мозга опосредуется двумя различными рецепторами эстрадиола: ER_{α} и ER_{β} [306,

707]. Рецепторы ER_{α} участвуют в регулировании репродуктивных нейроэндокринной и поведенческой функций, в то время как воздействие на рецепторы ER_{β} головного мозга оказывает модулирующий эффект.

Эстрадиол увеличивает эпилептогенную активность [501]. Прогестерон, напротив, оказывает противосудорожное влияние, однако механизм его действия изучен лишь частично. Рецептор прогестерона состоит из двух изоформ — PR-A и PR-B. Эти изоформы распространены в тканях головного мозга и, по-видимому, по-разному регулируют выработку нейромедиаторов [355]. Прогестерон предупреждает развитие судорог и их генерализацию [501].

Среди основных причин возникновения нейроэндокринной дисфункции у больных эпилепсией называют структурные изменения в головном мозге, частые генерализованные судорожные приступы, влияние АЭП. В возникновении нейроэндокринных нарушений у больных эпилепсией ведущая роль отводится локализации эпилептогенного очага в лимбических отделах височной доли, тесно связанных с гипоталамо-гипофизарной системой и принимающих участие в регуляции нейроэндокринных функций. Повреждение амигдалогиппокампальной зоны может приводить к ожирению, поликистозу яичников, репродуктивным и другим гормональным нарушениям [368].

Влияние частых приступов на появление нейроэндокринной дисфункции реализуется через гормоны, выделяющиеся в кровь во время приступов. Известно, что генерализованные судорожные и в меньшей степени сложные парциальные приступы сопровождаются выбросом в кровь ряда гормонов гипофиза, в большей степени пролактина, содержание которого в крови после приступа увеличивается в десятки раз. Часто возникающая гиперпролактинемия приводит к гинекомастии, аменорее, сексуальным расстройствам.

Многие АЭП обладают способностью прямо воздействовать на клетки эндокринных органов, изменять метаболизм гормонов через воздействие на систему гипоталамус–гипофиз–периферические железы, а также через посредство изменения активности печеночных ферментов, метаболизирующих гормоны [327]. Предполагается возможность изменения активности гипоталамо-гипофизарной системы под воздействием влияния АЭП на функционирование нейромедиаторных систем — ГАМКергической, дофаминергической, адренергической, серотонинергической. Не случайно влиянию различных АЭП на нейроэндокринные функции в настоящее время уделяется очень серьёзное внимание в научных исследованиях, публикациях, при разработке новых АЭП.

Эпилепсия и фертильность. Безусловно одним из важнейших вопросов является вопрос о сохранности репродуктивных функций при эпилепсии. У женщин, страдающих этим заболеванием, показатель деторождаемости существенно ниже, чем в общей популяции. По-видимому, это связано не только с нарушением физиологической фертильности, но и с социальными и психологическими проблемами, сопутствующими эпилепсии. Так, среди женщин, наблюдающихся в эпилептологическом кабинете МОНИКИ, половина не вступали в брак и не имеют детей, у большинства остальных имеется лишь один ребёнок.

М. Artama и соавт. [82], изучив уровень деторождения при эпилепсии в Финляндии, отмечают, что и у мужчин, и у женщин этот показатель был ниже, чем у здоровых. Заметных отличий фертильности у женщин, принимавших карбамазепин, вальпроат или окскарбазепин, не выявлено. Это может указывать на более значимое влияние на фертильность самого заболевания и социальных факторов, чем конкретного АЭП.

S. Svalheim и соавт. [646] обнаружили, что частота нарушений менструального цикла у женщин, больных эпилепсией, была выше, чем в общей популяции, причём наибольшие нарушения отмечены при частых приступах, а также у женщин, получающих политерапию. При сравнении групп больных, применяющих вальпроаты и карбамазепин, выявлено большее число нарушений менструального цикла на фоне монотерапии вальпроатами.

На сокращение у больных эпилепсией детородного периода вследствие прекращения функции яичников указывают P. Klein и соавт. [386]. У 14% обследованных женщин (по сравнению с 3,7% в контрольной группе) они обнаружили преждевременное прекращение функции яичников в возрасте 39,6 лет, причём корреляции с формой заболевания, частотой и тяжестью приступов, а также используемыми АЭП не выявлено.

Катамениальная эпилепсия. Катамениальная эпилепсия определяется как обострение приступов во время различных фаз менструального цикла у женщин с существующей ранее эпилепсией. Катамениальная эпилепсия может отмечаться более чем у трети женщин с эпилепсией [262] и до трети пациенток с ФПНО [329]. Приступы обычно более распространены в ановуляторных циклах, чем овуляторных [383], а возникновение приступов во время ановуляторных циклов повышает риск бесплодия.

Выделяют 3 типа катамениальной эпилепсии: перименструальная С1 (учащение приступов в период с 25-го дня одного цикла до 3-го дня

следующего), перивуляторная С2 (учащение на 10–14-й день цикла) и катамениальные приступы неадекватной лютеиновой фазы С3 (на 17-й день предыдущего — 3-й день последующего цикла) [100].

С1 и С3 связаны со снижением уровня прогестерона, в то время как в С2 происходит увеличение уровня эстрогенов [312]. При ановуляторных циклах учащение приступов связано с увеличением в сыворотке крови соотношения эстрадиол/прогестерон [328]. Тщательная оценка дневника менструации и приступов и определение типа цикла (овуляторный или ановуляторный) и его продолжительности являются важными шагами в диагностике катамениальной эпилепсии.

С другой стороны, по авторитетному мнению П.Н. Власова и соавт. (2019), в современных работах произошла подмена понятий — вместо катамениальной эпилепсии (в дословном переводе — «менструальной») обсуждается взаимосвязь приступов с разными фазами цикла (что делает возможным поставить диагноз катамениальной эпилепсии практически любой женщине репродуктивного возраста) [21].

Влияние АЭП на менструальный цикл. АЭП также могут оказывать влияние на менструальный цикл. Данные говорят о том, что менструальные расстройства, включая синдром поликистозных яичников, наиболее часто обнаруживают при лечении вальпроатом. Наиболее уязвимы женщины моложе 20 лет, хотя эффект вальпроата на менструальный цикл является обратимым после прекращения лечения. Нарушения менструального цикла также более распространены у пациенток, принимающих вальпроат, чем карбамазепин [350].

Кроме того, нарушения менструального цикла особенно выражены у женщин с частыми приступами и при политерапии [646]. Имеются ограниченные данные о применении фармакотерапии в управлении катамениальной эпилепсией [262]. Возможным вариантом является увеличение дозы АЭП на момент предполагаемого возникновения приступа.

Контрацепция при эпилепсии. Даже в Европе в 2017 г. 36,6% женщин с эпилепсией не использовали высокоэффективную контрацепцию и 50,0% не принимали фолиевую кислоту, несмотря на важные негативные последствия непреднамеренной беременности для исходов беременности [523].

Существует много споров по поводу выбора метода контрацепции для женщин, страдающих эпилепсией: гормональная контрацепция или другие методы, такие как внутриматочные средства или барьерные методы. Ещё одной важной проблемой является эффективность гормональной контрацепции при использовании вместе с АЭП.

Стероидные гормоны, в особенности эстрогены, могут индуцировать ферменты печени и понижать уровень АЭП в крови, таких как фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, ламотриджин. В результате у женщины может наблюдаться учащение судорог.

Взаимодействие между гормонами и АЭП на разных уровнях в разные фазы менструального цикла более выражено в многофазных пероральных контрацептивах [669]. Это может привести к значительной вариации содержания в крови АЭП и увеличению риска учащения приступов или побочных эффектов. Эти препараты имеют свободный гормон в течение 7 дней или 4 дней, во время которых уровень АЭП в крови может существенно увеличиться. ВОЗ отмечает, что нет доказательств, что многофазные контрацептивы являются более безопасными или более эффективными, чем монофазные. Нет никаких оснований в настоящее время рекомендовать многофазные препараты в предпочтении монофазным. Согласно S.V. Thomas (2015), с точки зрения взаимодействия между АЭП и гормонами лучше выбрать непрерывное дозирование оральных контрацептивов, чем многофазные таблетки [669].

Поскольку АЭП могут снизить содержание в крови уровень гормонов, комбинированные оральные контрацептивы, пластыри, кольца и посткоитальные методы, скорее всего, не будут эффективны. Внешние факторы и продолжительность потребности в контрацепции, общее физическое состояние, метаболический статус и личные предпочтения должны быть учтены при выборе метода контрацепции. Альтернативными вариантами для пероральной контрацепции являются [669]:

- использование двух таблеток вместо одной в течение дня;
- переход на таблетки с более высоким уровнем эстрогенов.

Впрочем, регулярное использование таблеток, содержащих высокие дозы эстрогена, вызывает повышенный риск тромбообразования и рака молочной железы. В классическом режиме контрацептивов есть семидневный период, свободный от гормона, когда не возникает кровотечение отмены. У пациентки, которая находится на АЭП, этот период может привести к незапланированной беременности. Таким образом, альтернативой может быть использование режимов с короткими интервалами без гормонов (4–5 дней) или непрерывный приём лекарства в течение 3 месяцев [669]. Этот метод получает всё более широкое применение.

Пероральные контрацептивы могут быть заменены на:

- инъекции медроксипрогестерона;
- гормонвыделяющие внутриматочные устройства;
- методы негормональной контрацепции, такие как внутриматочные устройства и барьерные методы [669].

Часто имеет смысл объединить несколько способов, чтобы обеспечить достаточный уровень контрацепции.

Заключение. Эпилепсия и противоэпилептические препараты влияют на менструальный цикл, контрацепцию, репродуктивное здоровье, беременность и менопаузу через изменение функционирования половых стероидных гормонов. Половые стероидные гормоны часто оказывают влияние на частоту приступов и могут изменять концентрацию некоторых противоэпилептических препаратов. Примерно у трети женщин наблюдается увеличение частоты перименструальных и/или перивуляторных приступов [689]. Некоторые женщины испытывают увеличение частоты приступов во время беременности. Балансирование контроля судорог у матери и риска врождённых пороков развития, связанных с воздействием противоэпилептических препаратов плода, может быть сложной задачей. Некоторые противоэпилептические препараты связаны с тератогенезом и по возможности должны быть исключены при планировании беременности. Предупреждения о назначении вальпроевой кислоты женщинам репродуктивного возраста должны быть ужесточены из-за дозозависимого увеличения частоты пороков развития детей и особенно в отношении неблагоприятного воздействия на их когнитивное развитие [503].

По всей видимости, отечественным практикующим специалистам необходимо следовать рекомендациям, принятым в ноябре 2014 г. CMDh (регулирующим органом, представляющим государства — члены Европейского союза), согласно которым врачам не следует назначать вальпроат натрия при эпилепсии или биполярном расстройстве у беременных женщин, у женщин, которые могут забеременеть, или у девочек, за исключением случаев, если другие методы лечения неэффективны или непереносимы [185].

8.2. Эпилепсия и беременность

Наступление беременности у женщины, больной эпилепсией, это не только желаемый, но и весьма ответственный этап жизни. Поэтому пациентке фертильного возраста необходимо сразу же при её первом обращении к эпилептологу объяснить, что данное мероприятие должно быть запланированным. Ниже мы приводим рекомендации из нашего учебного пособия [3].

Способность иметь детей при эпилепсии у женщин снижена в среднем в 2 раза по сравнению с общей популяцией. Это объясняется как

социальными, так и органическими причинами. АЭП могут нарушать функции эндокринной системы и провоцировать развитие сексуальных нарушений (гипо- или гиперсексуальности), ожирения, гипотиреоза, поликистоза яичников, задержки полового развития, менструальной дисфункции и нарушений овуляции.

Беременность противопоказана только для женщин с тяжелой эпилепсией, когда приём АЭП не позволяет избежать частых генерализованных приступов; кроме того, имеются выраженные психические отклонения у матери.

Эпилепсия не является противопоказанием для проведения ЭКО, хотя не следует забывать о том, что для стимуляции выработки яйцеклетки женщинам — кандидатам на ЭКО — проводят массивное введение гормональных препаратов. Это может иногда послужить провокатором приступов.

Прегавитарный период. Прегавитарная (от лат. *gravidia* — беременная) подготовка — комплекс профилактических диагностических и лечебных мероприятий, результатом которых является подготовка будущих родителей к полноценному зачатию, вынашиванию и рождению здорового ребёнка. Планирование беременности не сводится к тому, чтобы попринимать витамины, бросить пить и курить за 1–2 месяца до феерического момента зачатия. Прегавитарная подготовка к беременности начинается за 6–10 месяцев до этого. Это непросто процесс с определённым перечнем процедур.

Прегавитарная подготовка проходит в несколько этапов:

- медицинское обследование супругов: сбор анамнеза заболеваний в прошлом, сдача необходимых анализов и диагностические процедуры, консультации ряда специалистов;
- подготовка пары к зачатию и женщины для вынашивания беременности;
- вычисление благоприятных дней для зачатия.

Количество и объём исследований до планируемой беременности определяется для каждой пациентки индивидуально терапевтом, гинекологом, генетиком. С точки зрения эпилептолога, необходимо выполнить определение концентрации АЭП в плазме крови; общий анализ крови с определением уровня тромбоцитов; биохимический анализ крови с определением уровня АЛТ, АСТ, билирубина, щелочной фосфатазы; ЭЭГ или видео-ЭЭГ-мониторинг. В некоторых случаях при планировании беременности целесообразным является проведение ультразвукового исследования матки и её придатков, а также проведение ряда гормональных исследований, отражающих функцию

репродуктивной системы женщины. Для подбора дозы АЭП показано регулярное исследование концентрации препарата в крови, а для поддержания постоянной концентрации желателно использовать лекарственные формы с замедленным высвобождением (дюрантные формы).

Показанием к внеплановому определению концентрации АЭП в крови до беременности служит учащение/утяжеление приступов или появление симптомов интоксикации.

В прегавитарный период рекомендуется провести консультацию генетика для определения риска возникновения эпилепсии у будущего ребёнка. Эпилепсия не является наследственным заболеванием, но в некоторых случаях может передаваться по наследству. Риск передачи эпилепсии ребёнку от матери при генетических эпилепсиях составляет в среднем 10%, при неизвестной этиологии и структурных — 3%. Риск передачи эпилепсии от отца составляет в среднем 2,5%. Если эпилепсией страдают оба родителя, то риск наследования эпилепсии для ребёнка увеличивается до 10–12%. Если женщина страдает структурной или неизвестной этиологии эпилепсией, риск для будущего ребёнка возрастает втрое по сравнению с общей популяцией, в случае же генетической генерализованной или фокальной эпилепсии — в 10 раз.

Пройти генетическое обследование нужно, если:

- в паре больны эпилепсией оба партнёра;
- в паре уже есть ребёнок с эпилепсией;
- в роду у одного или у обоих были случаи эпилепсии, пороков развития (врождённая расщелина верхнего нёба или «заячья губа», деформации пальцев и др.) и наследственных заболеваний;
- у пациентки было два и более самопроизвольных выкидыша, случаи гибели плода или новорождённого.

Основной задачей врача является достижение полного контроля над приступами до наступления желаемой беременности. Важным показателем является длительность периода отсутствия приступов у пациентки до беременности: если на протяжении 9 месяцев приступов нет — очень высока вероятность того, что во время беременности приступов также не будет. Однако предсказать течение каждой конкретной беременности затруднительно [310].

Отменять приём АЭП на период зачатия нецелесообразно. Женщину следует предупредить о том, что риск развития врождённых аномалий плода на фоне приёма АЭП у неё повышается втрое, но убедить, что отказ от приёма препарата чреват ещё более серьёзными последствиями — травмированием или гибелью плода в случае развития

эпилептического приступа/статуса. Необходимо объяснить пациентке, что внезапное прекращение приёма АЭП резко повышает риск возникновения приступов, может привести к срыву ремиссии, увеличивает частоту имеющихся приступов.

Назначение фолиевой кислоты показано с целью профилактики патологического влияния на плод и снижения риска невынашивания беременности (самопроизвольных выкидышей). Препараты фолиевой кислоты должны назначаться ещё до того, как пациентка забеременела, так как для большинства женщин сама беременность является неожиданностью. Рекомендуется начать приём препаратов фолиевой кислоты за 3 месяца до предполагаемой беременности в дозировке 3–5 мг в сутки и продолжать приём до 14-й недели беременности. Помимо фолиевой кислоты, также показано применение комплексных витаминных препаратов, рекомендуемых беременным. Терапия анемии проводится до беременности с применением препаратов, содержащих железо и фолиевую кислоту.

Решение о беременности принимает женщина, совместно с врачом они разрабатывают стратегию и тактику её ведения. Однако врач находится в очень невыгодном положении. Разрешая женщине забеременеть и родить ребёнка, он берет на себя дополнительную ответственность и новые риски. При возникновении тератогенных последствий больная и её родственники отнесут их на счёт АЭП, назначенных доктором; при эксацербации болезни причиной страданий будет считаться неправильно подобранная терапия, а не долгожданная беременность. К тому же вопрос о заведении ребёнка у больных эпилепсией, в силу разных причин, возникает не в самом юном возрасте.

Период беременности. В течение всего срока беременности женщина должна наблюдаться у эпилептолога, при полном контроле приступов — 1 раз в 2 месяца, при повторяющихся парциальных приступах — 1 раз в месяц. Следует предупредить пациентку о необходимости обращения к врачу при любом учащении приступов. Если имеется какая-то сопутствующая патология: сахарный диабет, анемия, артериальная гипертензия, заболевания почек и др., требуется наблюдение смежных специалистов. Большинство гинекологов, неонатологов и педиатров очень опасаются негативного воздействия АЭП на организм матери и плода, в то же время к назначаемым ими препаратам относятся более благосклонно. Однако назначение АЭП — компетенция эпилептолога, изменение схемы лечения возможно только при согласовании с ним. Если другие специалисты вносят коррективы в терапию или настаивают на отмене АЭП, то нужно сообщить об этом эпилептологу.

В настоящее время нет достоверных данных о повышении частоты осложнений беременности (преэклампсии, артериальной гипертензии, спонтанных абортов, изменения частоты приступов, эпилептического статуса) у больных эпилепсией женщин, принимающих АЭП, по сравнению с общей популяцией.

В период беременности следует использовать минимальные эффективные дозы АЭП, желательна монотерапия [205]. Приём одного препарата снижает риск возможных дефектов развития плода. Доза АЭП должна быть как можно ниже, однако такой, на которой не возникают генерализованные судорожные приступы. Смена препарата на аналог может приводить к учащению приступов. Рекомендуется продолжать приём одного и того же препарата одной и той же фирмы-производителя.

Немаловажным фактором безопасности является применение препаратов с контролируемым высвобождением активного вещества, которые можно применять 2 раза в день. Это позволяет исключить пики концентрации, особенно неблагоприятно влияющие на плод.

Тошнота и рвота при токсикозе могут существенно затруднять приём АЭП. Чтобы избежать снижения концентрации препаратов в крови, можно воспользоваться внутривенными или ректальными их формами. При частой рвоте (до 20 и более раз в сутки) показана госпитализация.

К сожалению, в России не зарегистрирован ни один из препаратов «скорой помощи при приступах». Единственным доступным способом предотвратить приступ в российских условиях является применение таблеток диазепама под язык при предчувствии приступов. Приём дополнительных доз АЭП, как правило, не имеет смысла, так как период всасывания достаточно длительный.

Беременным противопоказан приём психотропных препаратов и сильных снотворных. Расстройства сна нужно лечить немедикаментозными методами: фитотерапией (отвар аира, иван-чая, душицы, ромашки, мяты, липы, пиона и др.); психотерапией (прослушивание перед сном негромкой расслабляющей музыки); ароматерапией; соблюдением гигиены сна, а также режима труда и отдыха.

Фторхинолоны противопоказаны при эпилепсии. Применения некоторых других групп антибиотиков и противомикробных препаратов (макролидов, высоких доз пенициллинов) также следует по возможности избегать. Однако если имеется воспаление, польза от антибактериальной терапии может превышать риск.

Беременным с эпилепсией противопоказано проведение физиотерапии в области головы и шеи.

Приём вальпроатов ассоциируется с увеличением массы тела. Однако увеличение массы тела происходит и при беременности. Однозначно сказать, чем объясняется прибавка в весе — приёмом вальпроатов или неправильным течением беременности, — в большинстве случаев невозможно. Для коррекции массы тела показаны наблюдение у гинеколога-эндокринолога и соблюдение диеты. Замена вальпроатов на другой АЭП во время беременности не обоснована, может привести к появлению/учащению приступов и допустима только в случае крайней необходимости.

У 15–20% женщин может отмечаться увеличение количества приступов, чаще в I или III триместре беременности. Увеличение частоты приступов нельзя прогнозировать исходя из типа приступов, длительности эпилепсии или учащения приступов во время предыдущей беременности. Даже наличие гормоно-зависимой эпилепсии не является прогностическим фактором учащения эпилептических приступов во время беременности. Возобновление приступов может быть обусловлено особенностями фармакокинетики АЭП во время беременности.

Самыми частыми провокаторами приступов во время беременности являются эмоциональный стресс и депривация сна. Повышение температуры тела может провоцировать приступы и ускорять выведение АЭП. Гипогликемия (снижение уровня глюкозы в крови) и употребление алкоголя также могут привести к появлению/учащению приступов. Приступы могут участиться после черепно-мозговой травмы. Поэтому нужно вести правильный образ жизни, тщательно следить за состоянием здоровья, соблюдать режим труда и отдыха. Однако достаточно часто приступы происходят совершенно непредсказуемо, и «здоровый образ жизни» не позволяет их предотвратить. Поэтому надо принимать достаточную дозу АЭП, а не только исключить провоцирующие факторы.

Тяжелые и среднетяжелые формы ОРВИ или гриппа отягощают течение эпилепсии и могут спровоцировать появление/учащение судорог. Несмотря на это проведение специфической профилактики (вакцинации) не рекомендуется, так как, во-первых, ряд вакцин не имеют должной апробации, а значит, потенциально опасны для плода, а во-вторых, побочной реакцией на их введение является повышение температуры. Для профилактики гриппа у беременных применяют природные иммуномодуляторы («народные средства»), а также гигиенические мероприятия (избегать места с большим скоплением людей, мыть руки и лицо, промывать нос и глаза после возвращения с улицы).

Генерализованные судорожные приступы считаются наиболее опасными как для матери, так и для ребёнка. При их развитии очень большое число факторов оказывает отрицательное влияние на организм матери и ребёнка. Фокальные приступы условно можно считать не оказывающими влияния, но важно помнить, что они могут «усиливаться» до билатеральных.

Исследование концентрации АЭП в крови в течение беременности следует проводить неоднократно, не менее 1 раза в 2 месяца, а в случае повторяющихся приступов — ежемесячно. Это делается не только потому, что в процессе течения беременности возможно изменение метаболизма АЭП, изменение концентрации препарата в связи с прибавкой веса, но и для контроля комплаентности.

Концентрация в плазме ламотриджина может существенно снижаться во время беременности. Также в конце I триместра в связи с повышением клиренса может возникнуть необходимость в повышении суточной дозировки леветирацетама, окскарбамазепина, ламотриджина.

Для оценки полноценности функционирования плаценты и ранней диагностики фетоплацентарной недостаточности целесообразно исследование гормонов фетоплацентарного комплекса (плацентарный лактоген, прогестерон, эстриол, кортизол) ежемесячно с конца I триместра беременности.

Особое внимание уделяется исследованию α -фетопротеина. В конце прошлого века было установлено, что при дефектах нервной трубки у плода (анэнцефалия и позвоночная расщелина) в сыворотке матери повышается содержание α -фетопротеина — белка, который синтезируется в печени плода. При дефектах нервной трубки α -фетопротеин проникает сквозь стенку капилляров в области дефекта в околоплодные воды, а оттуда — в кровотоки матери. С внедрением в клиническую практику методики определения уровня α -фетопротеина в сыворотке крови матери удалось повысить точность диагностики дефектов нервной трубки плода. Так, с помощью этого метода выявляется до 97–98% случаев анэнцефалии. Определение уровня α -фетопротеина в сыворотке также используют для диагностики многоплодной беременности, дефектов передней брюшной стенки и других пороков развития у плода. Установлено также, что при синдроме Дауна у плода содержание α -фетопротеина в сыворотке матери снижается. Определение уровня α -фетопротеина проводят на 15–20-й неделе беременности, наиболее информативно исследование на 16–18-й неделе, повторно оно проводится при обнаружении изменений при УЗИ.

УЗИ плода обязательно проводят на 19–21-й неделе беременности для исключения аномалий развития. Высокий уровень α -фетопротеина в сыворотке крови матери является абсолютным показанием к проведению УЗИ плода.

Важным диагностическим методом является кардиотокография. Этот метод позволяет получать более объективную информацию о состоянии сердечно-сосудистой системы плода по сравнению с аускультацией сердцебиений. При кардиотокографии оценивают сердечный ритм плода, его вариабельность, наличие акцелераций (учащение сердцебиений на 15–25 ударов в минуту при движениях плода) и децелераций (урежение сердцебиений не более чем на 30 в секунду в период схваток). Нормальному состоянию плода соответствует частота сердечных сокращений 120–160 в минуту, хорошая вариабельность сердечного ритма (в основном за счёт акцелераций) и отсутствие высокоамплитудных децелераций. Ценность данного метода исследования заключается в одновременном определении сердцебиений плода и моторики матки. Метод позволяет диагностировать внутриутробную гипоксию плода вследствие фетоплацентарной недостаточности.

Пациентка должна предупредить акушера, что ряд лекарственных препаратов ей противопоказан: ноотропные средства, аналептики, психотропные препараты (за исключением дробного введения малых доз бензодиазепинов с целью потенцирования обезболивания в родах).

Родовой период. У женщин, больных эпилепсией, выше риск кровотечений, слабости родовой деятельности и преэклампсии (риск последней в 2 раза выше, чем в популяции), увеличивается риск отслойки плаценты, преждевременных родов, родовспоможение в 2 раза чаще осуществляется путем вакуум-экстракции плода или кесарева сечения. Для снижения риска осложнений необходимо установление полного контроля над приступами.

Вероятность эпилептического приступа во время родов и в течение 24 ч после родов выше, чем вероятность эпилептического приступа в другие периоды беременности. Прежде всего это связано с пропуском приёма АЭП.

Эпилепсия не является противопоказанием для естественного родоразрешения, при этом медикаментозное ведение родов и обезболивание не отличаются от общепринятых стандартов. В большинстве случаев возможно применение длительной эпидуральной анальгезии.

Показаниями к кесареву сечению (со стороны эпилепсии) являются судорожные приступы чаще 1 раза в неделю в последнем триместре беременности, серийное или статусное течение эпилепсии в предродовом периоде, судорожный приступ во время родов.

Послеродовой период. Следует предупредить пациентку о необходимости тщательно соблюдать режим приёма АЭП в этот период, поскольку имеется риск декомпенсации эпилепсии в послеродовом периоде вследствие физического перенапряжения, стресса, возросшей лекарственной нагрузки, повышения активности эстрогенов.

Также после родоразрешения возможно появление симптомов передозировки АЭП вследствие снижения массы тела роженицы, кровопотери в родах, изменений метаболизма. В случае появления симптомов нейротоксичности (сонливости, диплопии, нистагма, атаксии) необходимо срочное исследование концентрации АЭП в крови. Если дозировка препарата повышалась во время беременности, то целесообразно возвратиться к суточной дозе, применявшейся до беременности. Если у матери нет приступов, а у ребёнка — побочных эффектов АЭП, изменение дозы нецелесообразно.

Ещё одной опасностью является учащение приступов вследствие ухода за ребёнком, ночных пробуждений.

Грудное вскармливание новорождённого вполне возможно, поскольку доза АЭП, попадающая в организм ребёнка с молоком, как правило, существенно ниже той, что поступает в организм плода через плаценту. Исключение следует сделать для фенobarбитала. Механизмы его выведения у новорождённого не сформированы, что может привести к аккумуляции препарата [205].

АЭП действовали на плод на протяжении всей беременности, а содержание их в грудном молоке значительно ниже, чем в крови беременной. Также можно снизить количество препарата в молоке, принимая лекарство после кормления.

Наиболее частым осложнением у новорождённых являются кожные проявления в виде аллергических реакций. Описаны случаи геморрагических осложнений (увеличение кровоточивости). Применение фенobarбитала во время беременности может приводить как к седативным проявлениям (сонливость, слабое сосание, мышечная слабость, вялость, заторможенность), так и к синдрому отмены (двигательное возбуждение, беспокойный сон, частый беспричинный плач), если по каким-либо причинам вскармливание грудным молоком прекращается.

Если у новорождённого обнаруживаются низкая активность, вялость при кормлении, желудочно-кишечные нарушения и другие симптомы, подозрительные на интоксикацию, то лучше перейти на искусственное вскармливание.

Определение концентрации препарата в грудном молоке не имеет практического смысла. Гораздо важнее наличие у ребёнка клинических

проявлений эффектов АЭП. Доза препарата, которая попадает ребёнку с грудным молоком, зависит от количества высасываемого молока. У детей старше 6 месяцев, которым уже ввели прикорм, доза получаемого препарата уменьшается по мере роста ребёнка.

Для детей с высоким риском судорожных приступов предусмотрен отвод от профилактических прививок. Также вакцинация нежелательна в острой фазе инфекционных заболеваний, сопровождающихся повышением температуры тела. Плановая вакцинация откладывается до окончания острых проявлений заболевания. Возможно получение отвода от прививки АКДС или её замена на АДСМ.

Женщинам с эпилепсией кормление грудью необходимо осуществлять в положении лежа на кровати или сидя на полу, желательно в присутствии родственников. Это позволит свести к минимуму риск травмы матери и/или ребёнка во время приступа.

Эклампсия рассматривается как состояние, характеризующееся развитием одного и более генерализованного судорожного приступа у женщины с преэклампсией. В половине случаев эклампсия развивается до родов, частота её появления в период родов и в послеродовом периоде примерно одинакова.

Преэклампсия характеризуется появлением артериальной гипертонии с протеинурией и отёками во второй половине беременности. Диагноз тяжелой преэклампсии ставят при наличии одного из следующих критериев:

- 1) повышение систолического АД более 160 мм рт. ст. либо диастолического АД более 110 мм рт. ст., зарегистрированное дважды с интервалом более 6 ч;
- 2) потеря белка с мочой более 5 г/сут или резко положительный результат экспресс-анализа мочи на белок;
- 3) олигурия (количество мочи ниже 400 мл/сут);
- 4) сильная головная боль (вследствие отёка мозга) или нарушения зрения (вследствие отёка сетчатки или спазма артерий сетчатки);
- 5) признаки отёка лёгких и цианоз.

Тяжелая преэклампсия — показание к немедленному родоразрешению. Судороги при эклампсии следует расценивать как спровоцированные, возникающие на фоне острого повреждения головного мозга. Энцефалопатия при эклампсии развивается вследствие нарушения ауторегуляции мозгового кровотока и повышения проницаемости капилляров. Это приводит к отёку головного мозга, развитию множественных микрогеморрагий и диссеминированного внутрисосудистого свертывания, что и служит причиной приступов. Риск эклампсии

не всегда пропорционален тяжести артериальной гипертонии, у молодых первородящих с исходной артериальной гипотензией эклампсия может развиваться при цифрах среднего АД 120–130 мм рт. ст. Поэтому во всех случаях преэклампсии требуется эффективная гипотензивная терапия, несмотря на то что это не оказывает существенного влияния на переход в эклампсию. Из гипотензивных препаратов не следует назначать вазодилататоры, поскольку они обладают способностью усиливать нарастание перфузионного отёка мозга.

Другое направление терапии — контроль над приступами. В прошлом с целью купирования приступов использовались бензодиазепины, фенитоин. В настоящее время наиболее эффективным средством считается раствор сульфата магния. В качестве профилактического средства при тяжелой преэклампсии в родовом периоде сульфат магния может вводиться внутримышечно, при наличии судорог — внутривенно. Препарат вводится внутривенно, струйно, медленно в дозе 4 г (16 мл 25% раствора), а затем — по 1 г (4 мл 25% раствора) каждый час в течение суток. В первые сутки может потребоваться дополнительное введение 2–4 г сульфата магния при продолжении приступов. В дальнейшем переходят на внутримышечное введение препарата.

При проведении терапии следят за уровнем выделения мочи (> 100 мл/ч), частотой дыхательных движений (> 12 в минуту) и сохранностью сухожильных рефлексов. Изменение этих показателей свидетельствует о токсическом действии сульфата магния. Для коррекции передозировки используют внутривенное струйное введение 10 мл 10% раствора глюконата кальция. Не следует вместе с сульфатом магния назначать блокаторы кальциевых каналов (нифедипин) в связи с общностью механизмов действия этих препаратов.

При неэффективности терапии сульфатом магния используют дополнительное введение раствора диазепама 10 мг 1–2 раза в сутки. Отсутствие эффекта такой терапии свидетельствует о необходимости применения внутривенного барбитурового наркоза.

Тератогенный эффект АЭП. Риск аномалий развития плода, согласно последним научным данным, определяется не типом терапии (моно- или политерапия), а химическим составом АЭП, входящих в комбинацию [746]. Прямая зависимость аномалий развития от увеличения дозы установлена для вальпроатов, карбамазепина и ламотриджина (при этом последний является наиболее безопасным из всех АЭП в дозе до 325 мг).

Аномалии развития плода, обусловленные приёмом АЭП, могут возникать только в первые недели беременности, когда происходит закладка всех систем и органов плода. Изменение терапии АЭП на поздних сроках беременности (после I триместра) никак не влияет на риск врождённых аномалий развития.

Единого мнения о том, какой из АЭП наиболее безопасен, не существует.

Приём АЭП в период беременности жизненно необходим, поскольку даже в случае полноценного контроля над приступами изменения образа жизни, водно-солевой дисбаланс, изменения метаболизма, увеличение массы тела, взаимодействие организма матери и плода, гормональная перестройка и другие факторы увеличивают риск возобновления хорошо контролируемых до беременности приступов. Особое беспокойство вызывает риск возникновения у матери тонико-клонических судорог, которые могут привести к существенным неблагоприятным последствиям для здоровья плода, в том числе к внутричерепным кровоизлияниям, транзиторной брадикардии и нарушению сердцебиения [480]. Назначая противосудорожную терапию женщинам, имеющим высокий детородный потенциал, следует учитывать возможный тератогенный эффект АЭП. Статистический анализ свидетельствует о том, что монотерапия АЭП увеличивает вдвое риск крупных врождённых пороков развития, а политерапия — втрое [331]. С другой стороны, течение беременности среди женщин с эпилепсией достаточно разнообразно, при этом большинство детей рождается без структурных или поведенческих отклонений.

Приведем данные о тератогенном эффекте наиболее изученных АЭП. Некоторые наблюдения не смогли выявить достоверное увеличение риска развития пороков под воздействием карбамазепина [311, 497]. Другие исследования, наоборот, показали, что использование карбамазепина во время беременности связано с повышенным риском основных пороков развития [476]. Hernandez-Diaz и соавт. обнаружили 24-кратное повышение частоты развития орофациальных расщелин при приёме карбамазепина [325]. Увеличивается риск аномалий строения сердца [668].

Действие, леветирацетама и топирамата на плод также мало изучено. Есть данные, свидетельствующие о том, что внутриутробное воздействие топирамата может увеличить риск черепно-лицевых дефектов и грубых костных деформаций [339, 343], однако для таких выводов выборка слишком мала.

Вальпроевая кислота вызывает значительное дозозависимое повышение риска для развивающегося младенца анатомических и поведенческих тератогенных эффектов. Предполагается, что риск пороков увеличивается при дозировке 600 мг/сут и наиболее существенен при дозах, превышающих 1000 мг/сут, хотя, как и в случае со всеми АЭП, играет роль индивидуальная предрасположенность [331].

Согласно существующему в настоящее время консенсусному мнению, вальпроат ассоциируется с самым высоким риском развития врождённых пороков развития; фенобарбитал и топирамат — с промежуточным риском; ламотриджин и леветирацетам — с наименьшим риском [746]. Следует подчеркнуть, что вальпроат категорически противопоказан при беременности, о чём прямо написано в его инструкции по применению.

Если полностью отказаться от вальпроата не получается, его доза перед планируемой беременностью может быть уменьшена за счёт комбинации с ламотриджином, что делает терапию более безопасной. В данном случае политерапия вальпроата с ламотриджином предпочтительнее монотерапии вальпроатом за счёт возможности снизить дозировку последнего.

Согласно мнению большинства экспертов, фактором, потенциально уменьшающим тератогенный риск АЭП, является применение женщиной в I триместре беременности препаратов фолиевой кислоты, с другой стороны, строгих доказательств этого эффекта нет. Дефицит фолиевой кислоты является фактором риска аномалий развития ЦНС.

Для снижения риска возникновения АЭП-индуцированных врождённых аномалий развития целесообразно планирование беременности с назначением монотерапии наиболее безопасными для плода АЭП — ламотриджином или леветирацетамом в минимально эффективной дозе; также за несколько месяцев до планируемого зачатия и в I триместре беременности желательна назначение фолиевой кислоты в дозе 3–5 мг/сут.

Действия врачей и больных эпилепсией женщин, связанные со страхом развития тератогенных эффектов от принимаемых АЭП, нередко опасны и могут принести тяжелые последствия. В частности, недопустимо на основании подобных мотиваций без консультации эпилептолога резко отменять антиэпилептическую терапию; это может привести к развитию тяжелой декомпенсации заболевания вплоть до эпилептического статуса.

8.3. Эпилепсия у мужчин

Мужской пол, точно так же как и женский, накладывает на течение эпилепсии свои особенности. Так, если у женщин, обратившихся к нам, наибольшее число дебютов заболевания приходилось на возраст формирования половой функции, то у мужчин дебют в возрасте до 12 лет отмечен в 32,1%, в возрасте 13–20 лет — у 31,2%, старше 20 лет — у 36,7%. Возможно, эти данные отличаются от результатов других исследователей. Поскольку в эпилептологическом кабинете клиники МОНИКИ обслуживаются только взрослые пациенты, когорта лиц с возрастзависимыми и доброкачественными эпилепсиями не попали в зону нашего внимания.

Частота возникновения эпилепсии, как правило, выше у мужчин, чем у женщин [582].

Гипоталамо-гипофизарно-тестикулярные нарушения, встречающиеся у мужчин с эпилепсией в 40–75% случаев, существенно снижают качество жизни пациентов, порождая множество проблем социального, бытового и психологического спектра. Всплеск интереса к заболеваниям мужской половой сферы, вызванный появлением препаратов для лечения эректильной дисфункции (ЭД), привёл к лавинообразному увеличению количества знаний в этой области, что делает вопрос изучения коморбидности эпилепсии и нейроэндокринных расстройств (НЭР) у мужчин особенно актуальным.

Половая функция у мужчин, страдающих эпилепсией. Сексуальная дисфункция является распространённой сопутствующей патологией у пациентов с эпилепсией, что отрицательно сказывается на качестве их жизни. Почти половина мужчин и женщин с эпилепсией имеют сексуальную дисфункцию, но в большинстве случаев это часто остаётся незамеченным. Широкая вариабельность сообщений о распространённости сексуальной дисфункции при эпилепсии обусловлена значительной гетерогенностью исследований в отношении популяции пациентов, типа и тяжести эпилепсии, количества и типа используемых АЭП, а также инструментов, используемых для оценки сексуальной дисфункции. Как правило, пациенты с неконтролируемой эпилепсией, более длительной продолжительностью эпилепсии, фокальной эпилепсией, более высокой частотой приступов, получающие несколько ферментиндуцирующих АЭП, чаще имеют сексуальную дисфункцию [580]. Женщины обычно имеют дисфункцию либидо, в то время как мужчины чаще имеют расстройства возбуждения, такие как эректильная дисфункция и преждевременная эякуляция [580]. Мно-

гочисленные механизмы, включая прямые эффекты эпилепсии, эффекты АЭП и психосоциальные факторы, способствуют сексуальной дисфункции при эпилепсии. Депрессия и тревога значительно способствуют сексуальной дисфункции. Согласно данным V. Gaus и соавт. (2015), не было никаких гендерных различий в степени тревожности. Гендерная разница в депрессивных симптомах была значимой, причём больше страдают женщины. Наиболее важными предикторами тревожных и депрессивных симптомов были неблагоприятные эффекты медикаментозного лечения и беспокойства по поводу приступов. Кроме того, эти предикторы были более тесно связаны с тревожными и депрессивными симптомами у мужчин [274].

Потенциальное влияние эпилепсии на сексуальную функцию важно для благополучия пациента, но часто игнорируется [530].

Согласно данным O. Henning и соавт. (2019), восприятие секса как важной части повседневной жизни было схожим среди женщин с эпилепсией и женщин из общей популяции, в то время как значительно меньше мужчин с эпилепсией, чем мужчин из общей популяции, сообщили, что секс является важной частью их повседневной жизни. Женщины с преимущественно рефрактерной эпилепсией обращаются за помощью в решении своих сексуальных проблем значительно чаще, чем женщины из других групп [322].

Согласно данным R. Mameniškienė и соавт. (2016), люди с эпилепсией испытывают дискомфорт при взаимодействии с представителями противоположного пола и склонны скрывать своё состояние здоровья от партнёра. Треть из них имеют сексуальную дисфункцию, но только четверть из них обращаются за профессиональной помощью [468].

Согласно данным O. Henning и соавт. (2016), пациенты с эпилепсией, по сравнению с общей популяцией, имели значительно более высокую распространённость сексуальных проблем (женщины: 75,3% против 12,0%; мужчины: 63,3% против 9,6%). Наиболее часто регистрируемыми проблемами (> 30%) были снижение сексуального желания, проблемы с оргазмом, проблемы с эрекцией и сухость влагалища. Пациенты сообщили о значительной неудовлетворённости в отношении полового функционирования. Значительно больше сексуальных проблем было выявлено у пациентов обоего пола со сниженным качеством жизни и у женщин с симптомами депрессии. Не было обнаружено связи между сексуальными проблемами и возрастом начала эпилепсии, типом эпилепсии или использованием ферментиндуцирующих противоэпилептических препаратов. В то время как возраст на момент полового дебюта не отличался между пациентами с эпилепсией и общей

популяцией, мужчины с эпилепсией имели меньшее количество партнёров в течение последних 12 месяцев, а доля женщин с низкой частотой полового акта была выше в группе с эпилепсией [323].

Сексуальные расстройства и нарушение репродуктивной функции достаточно часты у мужчин, страдающих эпилепсией. Так, M.V. Lambert (2001) считает, что гипосексуальность и сексуальная дисфункция наблюдаются у двух третей пациентов мужского пола [416]. Природа этих нарушений до настоящего времени недостаточно изучена. Считается, что и локализация структурного дефекта мозга, и персистенция эпилепсии, и длительное употребление АЭП осуществляют определённый вклад в развитие этих нарушений. Эти факторы могут влиять на состояние гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной оси, функцию яичек (первичный или гипогонадотропный гипогонадизм), уровень в крови половых стероидов и синтез глобулина, связывающего половые стероиды. Не следует забывать и об органических причинах эректильной дисфункции.

S. Nared (2006) изучали сексуальное и репродуктивное здоровье у мужчин с генерализованными тонико-клоническими приступами. Гипосексуальность была обнаружена у 61,4% пациентов, эректильная дисфункция — у 70,4%, преждевременная эякуляция — у 66,7%. Гипосексуальность, длительность заболевания и недостаточный контроль приступов АЭП у этих больных сочетались с симптомами депрессии. У всех пациентов в плазме крови определялся повышенный уровень эстрадиола, у отдельных лиц — гиперпролактинемия. Хотя уровень тестостерона у всех пациентов находился в нормальных пределах, но у пациентов с гипосексуальностью он был достоверно ниже, чем у лиц с сохранным либидо [304].

Авторы считают, что частота нарушений половой и репродуктивной функции у больных с тонико-клоническими приступами высока, несмотря на применение АЭП. Риск развития этих нарушений возрастает при слабом контроле приступов и часто сочетается с депрессией. Возможно, что повышенный уровень эстрадиола увеличивает риск сексуальных расстройств, вызывая снижение содержания тестостерона в плазме крови, что, в свою очередь, уменьшает эффективность АЭП.

Гипосексуальность. Гипосексуальность — наиболее частое НЭР при эпилепсии у мужчин, и её распространённость достигает 47–75% [327].

Для гипосексуальности также характерны отсутствие спонтанных утренних эрекции, снижение частоты актов мастурбации, редкость появления сексуальных мыслей, фантазий, эротических сновидений, пассивность в сексуальных отношениях. Важным проявлением гипо-

сексуальности при эпилепсии у мужчин является снижение брачного статуса. Среди обследованных интеллектуально сохраненных больных старше 25 лет 67% никогда не состояли в браке (в контрольной группе здоровых — 28%). Среди женатых и разведённых пациентов у 27% не было детей (11% в контрольной группе).

Наиболее характерна гипосексуальность для больных с медиальной височной эпилепсией — 55% (табл. 8.1).

У них выявляется снижение либидо и глобальная гипосексуальность, а при раннем дебюте заболевания — полное отсутствие либидо. Пациенты с височной эпилепсией имеют сниженный кровоток по сосудам гениталий в ответ на эротическую стимуляцию [308]. Гипосексуальность чаще выявляется у больных, регулярно принимающих АЭП, по сравнению с лицами, не получающими лечения (70 и 21% соответственно). Она ассоциируется с приёмом энзиминдуцирующих АЭП, а также с политерапией и не зависит от частоты и тяжести приступов.

В основе гипосексуальности лежит как эпилепсия, так и употребление противосудорожных препаратов, что затрудняет различие между специфическим для болезни и фармакологическим воздействием на половое функционирование. Низкие уровни андрогенов связаны с недостаточностью сексуального возбуждения и сексуальной дисфункцией. Данные исследований на животных подтверждают гипотезу о том, что гипосексуальность возникает в результате эпилептиформной активности в височной доле, но не в моторной коре. Ферментиндуцирующие противосудорожные препараты метаболизируются в печеночной системе P450 индуцируют печеночные ферменты, повышают печеночный синтез глобулина, связывающего половые гормоны (Sex Hormone-binding Globulin — SHBG), и увеличивают метаболизм половых гормонов, которые могут оказывать дополнительное влияние на сексуальность у пациентов с эпилепсией. Лабораторные исследования эстрогена, тестостерона, SHBG могут быть полезны в оценке сексуального здоровья [453].

На Западе у мужчин с эпилепсией для диагностики сексуальных расстройств применяется международный индекс эректильной функции (The International Index of Erectile Function — IIEF) [217].

Гиперсексуальность. Частота данного нарушения составляет от 1 до 5% и чаще всего встречается при височной эпилепсии [327]. Причиной, очевидно, является органическое поражение медиобазальных отделов височных долей, оказывающих в норме тормозящее влияние на либидо. Транзиторная гиперсексуальность может возникать у больных после оперативных вмешательств в данной области по поводу

Таблица 8.1

Сексуальные нарушения у мужчин, страдающих височной эпилепсией (%)

Авторы, год	Сексуальные нарушения	Гипосексуальность	Гиперсексуальность	Сексуальные перверсии	Расстройства эякуляции	Задержка пубертата
Taylor, 1969	72	55	1	16	—	—
Shukla et al., 1979	66	63	3	0	—	—
Herzog et al., 1986	70	60	5	5	—	—
Мухин К.Ю., 1989	71	55	6,5	0	9,5	48

резистентной эпилепсии [402]. По данным С.В. Котова и соавт. (2001), гиперсексуальность ассоциируется с правосторонней височной эпилепсией [41].

Для больных характерно повышение либидо, беспорядочные половые связи, упорный онанизм, постоянные фантазии и разговоры на сексуальную тему. В ряде случаев вышеуказанные изменения приводят к существенному нарушению социальной адаптации.

Сексуальные перверсии. Подобные нарушения встречаются у мужчин с эпилепсией в 3–16% случаев и наиболее характерны для височной эпилепсии с ранним дебютом [327]. Клинические проявления включают трансвестизм, транссексуализм, фетишизм, эксгибиционизм, которые нередко сочетаются с гипосексуальностью. Сексуальные перверсии следует отличать от приступных автоматизмов, в ряде случаев имитирующих осознанное сексуальное поведение.

Задержка пубертата. Замедление полового созревания констатируется у 32–48% подростков мужского пола, больных эпилепсией. Клинически она проявляется поздним пробуждением либидо, отсутствием спонтанных эрекций и ночных поллюций, актов мастурбации, безразличным отношением к сексу. При объективном обследовании обнаруживается гипогонадизм; «инфантильный» тип антропометрической конституции по Decourt и Doumic (недостаточное развитие вертикальных размеров туловища — рост и длина ног, увеличение ширины таза, тенденция к снижению размеров ширины плеч и окружности грудной клетки); снижение показателей по шкале APLVF (характер оволосения в подмышечных впадинах и на лобке, степень выраженности щитовидного хряща гортани, мутация голоса и развитие оволосения на лице). Задержка пубертата ассоциируется со структурными фокальными формами эпилепсии вследствие органического поражения головного мозга, а также длительным приёмом энзиминдуцирующих АЭП (особенно барбитуратов).

Снижение фертильности. Оценка уровня фертильности у мужчин представляет собой сложную задачу по целому ряду причин, поэтому публикации, посвящённые данному вопросу, единичны. Снижение фертильности констатируют у 60% пациентов с височной эпилепсией. При обследовании выявляется снижение количества сперматозоидов, уменьшение их подвижности, морфологические изменения.

Эндокринные расстройства и антиконвульсанты. Гормональные нарушения, ассоциированные с применением энзиминдуцирующих АЭП, в частности карбамазепина, описаны многими исследователями [78, 105, 106, 153, 348, 488, 490]. Так, А. Herzog и соавт. (2005)

отмечают снижение уровня активного тестостерона, ассоциирующееся с низкими баллами шкалы сексуальной функции (S-scores), и повышение гликопротеидсвязывающего гормона в плазме крови у пациентов, получающих карбамазепин или фенитоин, по сравнению со здоровыми добровольцами и получающими ламотриджин [327]. Кроме того, окскарбазепин и карбамазепин, в отличие от вальпроатов, снижают концентрацию тироксина в плазме [349].

Известно, что АЭП, индуцирующие ферменты печени, приводят к снижению свободной фракции тестостерона. Так, карбамазепин индуцирует синтез в печени глобулина, связывающего половые гормоны, и тем самым способствует снижению свободной и связанной с альбумином фракции тестостерона в крови. Это, возможно, объясняет возникновение эректильной дисфункции у некоторых пациентов, получающих терапию карбамазепином.

R. Sachdeo и R.R. Sathyan (2005) описывают четыре случая, когда переход с карбамазепина на окскарбазепин приводил к регрессу эректильной дисфункции [598].

Вальпроаты вызывают гиперинсулинемию — фактор риска сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний [569].

Карбамазепин, окскарбазепин и вальпроаты ассоциируются с изменениями в составе спермы у мужчин с эпилепсией, вальпроаты могут вызывать снижение объёма яичек у мужчин с генерализованной эпилепсией и аномалиями спермограммы [348].

J.I. Isojarvi с соавт. (2004), изучив влияние карбамазепина, окскарбазепина и вальпроата на репродуктивную функцию мужчин, страдающих эпилепсией, отметили, что изменение морфологии спермы отмечено достоверно чаще у пациентов, получавших эти препараты, в сравнении со здоровой популяцией. У пациентов, получавших карбамазепин и вальпроат, отмечалось снижение подвижности сперматозоидов. Частота обнаружения низкой концентрации сперматозоидов была выше у получавших карбамазепин, в то время как частота обнаружения любых аномалий спермограммы — у получавших вальпроат. Объём яичек у пациентов, получавших вальпроат и имевших аномалии спермограммы, был достоверно уменьшен [348].

Сравнивая половую функцию у мужчин, находившихся на монотерапии карбамазепином или вальпроатом, L.S. Roste и соавт. (2003) не отметили значимых различий в сексуальном поведении, фертильности, объёме яичек и качестве спермы у этих групп. Тем не менее при учёте индекса массы тела объём яичек у мужчин, получавших вальпроат, был меньше. В обеих группах при анализе спермограммы число под-

вижных сперматозоидов было меньше, а имеющих аномалии — больше, чем у здоровых лиц того же возраста [595].

Согласно данным A. Verrotti и соавт. (2016), у женщин приём вальпроатов связан с гиперандрогенией, синдромом поликистозных яичников, нарушениями менструального цикла и недостаточностью овуляции. Мужчины на терапии вальпроатами имеют отклонения в уровнях андрогенов в крови, подвижности сперматозоидов и эректильных дисфункциях. Вальпроаты отрицательно влияют на высвобождение лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона и пролактина, также препарат препятствует выработке периферических эндокринных гормонов. Его широкое ингибирующее действие на системы цитохрома и глюкуронидации может привести к высокой концентрации тестостерона в сыворотке крови, андростендиона и дегидроэпиандростерона сульфата. Вальпроат-зависимое ожирение и гиперинсулинемия могут дополнительно способствовать увеличению сексуальных дисфункций [690].

Сведений о влиянии АЭП нового поколения на половую функцию у мужчин пока недостаточно, имеются отдельные сообщения. Так, N. Hitoris и соавт. (2006) сообщают о развитии эректильной дисфункции или импотенции у мужчин с эпилепсией в начальном периоде дополнительной терапии прегабалином [333]. По данным S.A. Named и соавт. (2018), прегабалин может вызвать эректильную дисфункцию, потерю либидо и аноргазмию [305].

По данным L.W. Chen и соавт. (2017), топирамат, даже в терапевтической дозе, может вызывать различные формы сексуальных дисфункций, особенно аноргазмию у женщин и эректильную дисфункцию у мужчин [188].

Очевидно, наименьшим потенциалом развития ятрогенных НЭР обладают АЭП нового поколения. В частности, A. Gil-Nagel и соавт. (2006) отмечают улучшение нарушенной сексуальной функции у мужчин при назначении ламотриджина [283]. Окскарбазепин, ламотриджин и леветирацетам не вызывают или вызывают минимальную сексуальную дисфункцию [580, 632].

Опросы мужчин, принимающих традиционные и новые АЭП, показали, что пациенты, получающие лечение топираматом, леветирацетамом или ламотриджином отмечают лучшее состояние половой функции (по степени сохранности либидо, эректильной и оргастической функций, общей удовлетворённости половой жизнью), чем принимающие карбамазепин или вальпроат натрия. В свою очередь мужчины, которые лечатся карбамазепином и вальпроатом, давали более

высокую оценку удовлетворённости половой жизнью по сравнению с получающими «старые» АЭП.

Коррекция НЭР у мужчин с эпилепсией. Терапия НЭР у мужчин с эпилепсией зависит от их причины. В некоторых случаях оперативное вмешательство на височной доле, проведённое по поводу резистентной височной эпилепсии, приводило к коррекции гипосексуальности.

При чёткой причинно-следственной связи между назначением АЭП и возникновением НЭР препарат может быть заменён (однако это чревато риском возникновения/утяжеления приступов) [143].

Влияние тестостерона на возбудимость головного мозга не до конца изучено. С. Harden и N.J. MacLusky (2004) сообщают о случае эректильной дисфункции, обусловленной пониженным уровнем тестостерона, у мужчины 61 года с височной эпилепсией [307]. Лечение его ингибитором ароматазы летрозолом (превращающей тестостерон в эстроген и тем самым снижающей его уровень) привело не только к восстановлению половой функции, но и улучшению контроля за припадками без изменения дозы АЭП. Наоборот, отмена летрозола привела к учащению приступов. Приведённые данные свидетельствуют, несомненно, об антиэпилептическом эффекте тестостерона.

Учитывая снижение уровня тестостерона в плазме на фоне терапии рядом АЭП, а также антиэпилептический эффект андрогенов, препараты тестостерона нередко используются для коррекции гипосексуальности у больных с эпилепсией [143]. В частности, Л.О. Бадаляном и соавт. (1991) было предложено с этой целью применение пролонгированного препарата тестостерона (тестенат) в дозе 1 мл 10% раствора (135 мг) внутримышечно 1 раз в 15 дней. В результате у большинства пациентов было отмечено не только уменьшение симптомов гипосексуальности, но и снижение частоты и тяжести эпилептических приступов.

Тестостерон при эпилепсии, с одной стороны, оказывает эпилептогенное действие, превращаясь в 17-бета-эстрадиол под действием ароматазы, с другой, метаболизируясь до 3-альфа-андростендиола и активизируя ГАМК-А-рецепторы, обладает противосудорожным эффектом. Среди пациентов с эпилепсией, получавших ингибиторы ароматазы, наблюдалось повышение сниженного уровня плазменного тестостерона до нормальных значений при отсутствии побочных эффектов, а также снижение частоты и тяжести приступов. Интересно отметить, что последнее ассоциировалось с повышением уровня ФСГ и ЛГ, что, возможно, может служить маркером эффективности ингибиторов ароматазы [307].

При ЭД любой этиологии могут быть использованы такие препараты, как силденафил [143, 493].

Заключение. Подводя итоги, следует отметить, что сексуальная функция у мужчин, страдающих эпилепсией, часто бывает нарушена. Причинами нарушений служат как соматические и психологические причины (например, сахарный диабет, патология предстательной железы и т.д.), так и сама эпилепсия (структурное поражение головного мозга, персистирующие приступы), в меньшей степени — используемые антиэпилептические препараты. И если на структурный дефект воздействовать весьма сложно, то в отношении лекарственной терапии у врача имеется достаточный выбор.

Таким образом, проблема сексуальных расстройств при эпилепсии относится к разряду мультидисциплинарных и требует комплексного подхода.

Необходимо приложить все усилия для выявления и лечения обратимых причин, облегчения симптомов. Перспективным является переход на неферментиндуцирующие АЭП.

Улучшение понимания нейроэндокринной основы половых различий имеет важное значение для разработки таргетных методов лечения специфических для пола приступов [582].

8.4. Эпилепсия у пожилых

Эпидемиология. Эпилепсия у пожилых встречается чаще, чем в среднем возрасте [194]. По нашим данным, наибольшая распространённость заболевания у взрослых была отмечена на 2–3-м десятилетиях жизни, составив 5,4 на 1000 населения, в среднем возрасте этот показатель был несколько ниже — 3,3–3,5, а у лиц старше 70 лет вновь отмечен его рост — до 4,2 на 1000 населения в популяции лиц преклонного возраста (Московская область) [40].

Этиопатогенез. Наиболее частой причиной возникновения приступов у пожилых являются цереброваскулярные расстройства, но примерно в половине случаев сосудистая этиология не так очевидна, доминирующая роль может принадлежать болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера и другим заболеваниям головного мозга. Например, дебют эпилепсии, обусловленной медиальным височным склерозом, возможен в любом возрасте на протяжении всей жизни, то же можно сказать и о посттравматической эпилепсии. По-видимому, сосудистая недостаточность, свойственная пожилому возрасту, становится в по-

добных случаях дополнительным провоцирующим фактором, облегчающим появление эпилепсии. При обследовании пожилых больных с впервые возникшими приступами в ряде случаев обнаруживаются аномалии развития головного мозга или обширные органические дефекты резидуальной природы.

Согласно данным авторов из США, изучавшим гистопатологический субстрат лекарственно-резистентной эпилепсии у лиц пожилого и старческого возраста, перенёсших оперативное вмешательство [568], наиболее распространёнными патологиями были склероз гиппокампа (35,9%), фокальная кортикальная дисплазия (25,6%) и ишемические изменения (12,8%).

Анализируя результаты наблюдения 74 пациентов в возрасте старше 60 лет, наблюдающихся в эпилептологическом кабинете МОНИКИ, следует отметить, что за исключением двух пациентов, страдающих ГЭ и имеющих редкие генерализованные тонико-клонические приступы, впервые возникшие во взрослом возрасте, все остальные пациенты страдали фокальными приступами. Генерализованные судорожные приступы отмечены у 86,5%, в том числе ночные — у 21,6%, осознаваемые фокальные приступы — у 16,2%, ФПНО — у 40,5% больных. Таким образом, по частоте встречаемости различных видов приступов отличий у пожилых от общей группы не отмечено.

По локализации у 21,6% больных выявлена лобная, у 29,7% — височная, у 5,4% — теменная, у 5,4% — затылочная эпилепсия. У остальных пациентов выявить анатомо-электrokлиническую корреляцию не удалось. Наиболее частой причиной развития заболевания была цереброваскулярная патология — у 37,8%. У 27% отмечена связь с перенесённым инсультом, у остальных с признаками хронической ишемии головного мозга, проявлявшейся ликворными кистами, локализованными на территории кровоснабжения средней мозговой артерии, гиподенсивными зонами и очагами лейкоареоза полушарной локализации. У 10,8% больных причиной заболевания послужила опухоль лобно-теменной или височной локализации, примерно у такого же числа — перенесённая черепно-мозговая травма. Злоупотребление алкоголем, с которым можно было связать появление эпилепсии, отмечено у 8,1% больных [40].

Необходимо также учитывать, что взрослые, особенно пожилого возраста, с эпилепсией менее физически активны, чем население в целом [687].

Клинические проявления. Эпилептический статус у лиц старше 60 лет возникает чаще, чем у лиц более молодого возраста, а единич-

ные, в том числе комплексные, парциальные приступы часто имеют клиническую картину, отличающуюся от аналогичных приступов в более молодом возрасте. В частности, постиктальное нарушение сознания может длиться не минуты, как у молодых, а до 1–2 недель. Побочные действия АЭП возникают чаще, при меньших дозировках и более низкой концентрации препарата в крови, чем у молодых, что объясняется замедлением метаболизма и снижением скорости элиминации.

Нейропсихиатрическая коморбидность, в частности депрессия и тревожные расстройства, довольно распространена у пожилых, но частота её выявления незначительна, что отражается на эффективности терапии, зачастую недостаточной.

Необходимо учитывать, что у людей с эпилепсией частота самоубийств значительно превышает таковую у людей без эпилепсии [670]. Сочетание депрессии, эпилепсии и пожилого возраста должно настоятельно радовать врача с точки зрения профилактики суицида.

Риск развития остеопороза у пожилых женщин, получающих АЭП, выше, чем в общей популяции.

Высокая мультиморбидность, длительный срок пребывания в стационаре, сепсис, психические расстройства и сердечные аритмии являются факторами риска раннего рецидива приступа среди пожилых пациентов, находящихся в стационаре [93].

Диагностика. Гиподиагностика эпилепсии у пожилых — постоянное явление. По нашим данным, как минимум у каждого третьего пациента (27%) старше 60 лет, страдающего эпилепсией на протяжении 1–5 лет, диагноз не был установлен своевременно, соответственно, несмотря на повторяющиеся приступы не была назначена антиэпилептическая терапия [40].

По нашему мнению, основным фактором, затрудняющим диагноз эпилепсии у престарелого контингента больных, является неправильная трактовка проявлений ФНО приступов. Иктальные страх, тревога, эйфория или депрессия, наблюдавшиеся у трети пожилых пациентов с эпилепсией, обычно расценивались как сенильные психотические нарушения несмотря на то, что терапия антипсихотическими средствами была неэффективной. Возникающие на фоне спутанного сознания амбулаторные автоматизмы и автоматизмы с продолжением действия, производящие впечатление целенаправленных поступков, воспринимались как эпизоды дементной спутанности. Речевые автоматизмы, проявляющиеся невнятным бормотанием, многократным повторением слов или фраз, зачастую трактовались как эпизоды афа-

зии. Большинству этих пациентов выставлялся диагноз дисциркуляторной энцефалопатии, транзиторной ишемической атаки, декомпенсации цереброваскулярной недостаточности, сосудистой деменции.

Лишь в нескольких случаях неправильной была оценка генерализованных приступов. Они расценивались как кардиальные синкопы, транзиторные ишемические атаки, инсульт, а в случае обнаружения повреждения кожных покровов головы во время судорог — как черепно-мозговая травма. Например, статус абсансов у пациентки 68 лет был квалифицирован как «декомпенсация хронической цереброваскулярной недостаточности».

Высокая частота состояний, сопровождающихся изменением уровня сознания, у пожилых объясняет противоположную тенденцию к гипердиагностике эпилепсии. Если в общей группе больных, направленных в эпилептологический кабинет МОНИКИ, пациенты с неэпилептическими приступами составили 16,5%, то среди лиц пожилого и старческого возраста — 27,5%. Наиболее часто за эпилептические приступы принимались кардиогенные синкопы, обусловленные нарушением сердечного ритма — 7,8%. Наличие отягощённого кардиологического анамнеза (инфаркт миокарда в анамнезе, очагового или диффузного кардиосклероза, сердечной недостаточности) имелось у всех этих пациентов. После проведения суточного мониторирования ЭКГ были уточнены причины возникновения синкопе: у большинства больных ими оказались эпизоды мерцательной аритмии или пароксизмальной тахикардии, нарастание выраженности атриовентрикулярной блокады или синдром слабости синусового узла с эпизодами асистолии до 10–20 секунд, обнаруженные у четверти больных. Такие пациенты направлялись нами для установки кардиостимулятора, что приводило к полному прекращению «припадков».

Вторую по частоте причину ошибочной диагностики эпилепсии у лиц пожилого возраста составляли кратковременные эпизоды декомпенсации хронической цереброваскулярной недостаточности, которые существенно отличались по своим проявлениям от классических. Транзиторные ишемические атаки проявлялись временными нарушениями когнитивных функций в форме транзиторной амнезии, остановки экспрессивной или импрессивной речи, эпизодами апраксии или агнозии на фоне изменения уровня сознания, а также в форме сомноленции или психомоторного возбуждения.

Панические атаки у пожилых наблюдаются реже, чем у лиц среднего возраста, тем не менее у трёх пациентов повторные эпизоды несистемного головокружения, сердцебиения, витального страха, со-

провождавшиеся липотимией, первоначально были восприняты как эпилептические.

Особое внимание следует уделять престарелым пациентам, страдающим сахарным диабетом II типа. Возрастное снижение памяти и внимания, ухудшение зрения приводят к повторным приёмам пероральных сахароснижающих препаратов или превышению дозы инсулина, что может привести к развитию гипогликемического состояния с потерей сознания и судорогами. Следует помнить, что вегетативная окраска гипогликемии у таких пациентов часто редуцирована, диффузный гипергидроз, ощущение жара, сердцебиение, «игра вазомоторов», чувство голода, обычные проявления гипогликемии, могут отсутствовать в связи с развитием при сахарном диабете распространённой автономной нейропатии.

У двух больных, страдающих деменцией альцгеймеровского типа средней выраженности, за эпилептические были приняты эпизоды ночной спутанности, свойственные дементному расстройству.

Следует отметить, что нам не встретились в этом возрастном контингенте пациенты с псевдоэпилептическими психогенными приступами, что, очевидно, объясняется не слишком большим числом наблюдений.

Лечение. Лечение эпилепсии у пожилых людей требует особого рассмотрения в связи с большим количеством сопутствующих заболеваний, риском межлекарственных взаимодействий и различиями в фармакодинамике и фармакокинетике. В настоящее время выпускается много «новых» противосудорожных препаратов, тем не менее существуют ограниченные конкретные доказательства эффективности, безопасности и переносимости медикаментозных методов лечения у пожилых людей [704]. Планы лечения должны быть адаптированы с учётом сопутствующих заболеваний человека, сопутствующих антиэпилептической терапии лекарств и общего состояния здоровья.

Подбор противосудорожной терапии также имеет свои особенности при лечении пожилых из-за особенностей фармакокинетики. Количество связанных с белками АЭП, таких как вальпроевая кислота, фенитоин и карбамазепин, может быть изменено в пожилом возрасте. Возрастные физиологические изменения, которые оказывают наибольшее влияние на фармакокинетику АЭП, включают гипопротеинемия, уменьшение объёма печени и кровотока [431]. Снижение сывороточного альбумина и увеличение концентрации α 1-кислого гликопротеина у пожилых людей изменяет связывание с белками некоторых препаратов [431]. Концентрация альбумина может быть дополнительно

уменьшена при таких факторах, как недоедание, почечная недостаточность и ревматоидный артрит. Концентрация $\alpha 1$ -кислого гликопротеина увеличивается с возрастом, а также во время патофизиологического стресса, такого как инсульт, сердечная недостаточность, травма, инфекция, инфаркт миокарда, хирургическое вмешательство и хроническая обструктивная болезнь лёгких [431]. Когда концентрация $\alpha 1$ -кислого гликопротеина повышается, может увеличиваться связывание слабощелочных и нейтральных лекарств, таких как карбамазепин, вызывая более высокую общую концентрацию лекарственного препарата в сыворотке и уменьшающую концентрацию свободного вещества.

Почечный клиренс является основным показателем скорости выведения ряда новых АЭП. С возрастом происходит постепенное ухудшение функции почек, однако степень этих нарушений индивидуальна, поскольку также сильно зависит от общего состояния здоровья пациента. Поэтому рекомендации по дозировке с учётом только возраста пациента неприемлемы, более точными критериями являются измерение креатинина в сыворотке и оценка клиренса креатинина [431]

Наиболее широко применяемым АЭП у лиц преклонного возраста в США является фенитоин, хотя пути его элиминации через печень и обусловленная этим индукция ферментов, а также нелинейная фармакокинетика являются осложняющими факторами [123]. Фенобарбитал и примидон не имеют широкого применения у пожилых в развитых странах мира, поскольку неблагоприятно влияют на когнитивные функции. Из препаратов новой генерации предпочтение отдаётся габапентину и леветирацетаму, учитывая их хорошую переносимость и положительный эффект на когнитивные функции. Окскарбазепин лучше переносится, чем карбамазепин, хотя также оказывает энзим-индуцирующее действие и влияет на метаболизм других лекарств. В отношении топирамата и зонизамида подчёркивается большее, чем у других новых АЭП, число побочных эффектов со стороны когнитивной сферы и поведения, что ограничивает их применение у больных с психопатологическими расстройствами.

Клиренс ламотриджина мало меняется с возрастом, а количество побочных явлений ниже, чем у карбамазепина, что делает терапию ламотриджином перспективной для этой возрастной группы пациентов [431].

Согласно данным метаанализа, проведённого в 2019 г. [434], пожилые люди с эпилепсией лучше переносят ламотриджин по сравнению с карбамазепином. Исследования свидетельствуют об эффективности и переносимости других АЭП у пожилых людей, включая бривараце-

там, габапентин, лакосамид и перампанел. Имеются сообщения об эффективности и хорошей переносимости для лечения пожилых пациентов с ФЭ эсликарбазепина [420].

Среди наблюдающихся нами пациентов около половины исходно получали АЭП старого поколения: фенобарбитал, бензонал, гексамидин, паглюферал. Эффективность терапии была низкой, в то время как побочные эффекты — частыми и клинически значимыми: вялость, сонливость, заторможенность, снижение памяти, головокружение. Перевод на АЭП первой линии (карбамазепин, вальпроат натрия, топирамат) существенно повысил число ремиссий, улучшились переносимость терапии и качество жизни пожилых пациентов. В ряде случаев назначалась дуотерапия с присоединением топирамата в дозе не более 200 мг/сут или леветирацетама в дозе 1000–2000 мг/сут. Следует отметить, что число побочных эффектов при использовании современных АЭП существенно снизилось до единичных жалоб на сонливость. Переносимость дюрантных форм препаратов была заметно лучше.

Назначая рациональную антиэпилептическую терапию пожилому больному, следует помнить, что несмотря на низкую эффективность и высокую частоту побочных эффектов старых АЭП, особенно барбитуратов, произвести их полную отмену не всегда возможно. Ведь длительность приёма этих препаратов у лиц преклонного возраста достигает в некоторых случаях 30–50 лет, что, несомненно, сопровождается формированием физической и психической зависимости и может привести к развитию синдрома отмены при их полном исключении. В таких случаях необходимо постараться максимально снизить дозировку этих препаратов медленным титрованием под контролем приступов, однако стремиться к их полной отмене любой ценой нецелесообразно.

Возраст начала заболевания ≥ 65 лет тесно связан с сердечно-сосудистыми факторами риска. Данным пациентам следует назначать меньшее количество противоэпилептических препаратов, они реагируют на более низкие дозы [643].

Наши исследования показывают, что результат лечения мало зависит от возраста, а обусловлен правильностью выбора АЭП, адекватностью дозы и режима его приёма. При прочих равных условиях эффективность лечения эпилепсии у пожилых по нашему мнению даже выше, чем у лиц среднего и молодого возраста. Длительная неадекватная терапия эпилепсии, безусловно, снижает потенциальную эффективность терапии, однако назначение рациональной терапии пожилому пациенту никогда не может быть изначально квалифицировано как бесперспективное.

8.5. Эпилепсия у лиц, злоупотребляющих алкоголем

Введение. Злоупотребление алкоголем и другими наркотическими веществами представляет собой огромную проблему для системы здравоохранения любой страны мира. Врачи должны быть осведомлены о потенциальном вреде от соединений, которые могут быть свободно доступны, но пациенты могут пытаться скрыть их использование [422].

Наркотические препараты, воздействуя на различные рецепторные системы головного мозга, могут оказывать как проконвульсивное, так и антиконвульсивное действие. Кроме того, не следует забывать и о проблеме полинаркомании: нередки случаи, когда один и тот же пациент имеет передозировку одного препарата и одновременно испытывает абстиненцию в отношении другого.

У лиц, злоупотребляющих наркотическими веществами, большое значение имеют и другие факторы, ведущие к развитию эпилепсии, например черепно-мозговые травмы. При этом у алкоголиков травма в большинстве случаев является прямым следствием интоксикации, а у наркоманов она связана с насилием.

Лица, употребляющие наркотики внутривенно, имеют высокий риск развития инфекций. Например, эндокардит нередко осложняется менингитом, абсцессом мозга или инфицированной аневризмой. Приступы у пациентов со СПИДом могут быть следствием оппортунистической инфекции или опухоли, а также прямого поражения головного мозга вирусом иммунодефицита человека. У лиц, злоупотребляющих алкоголем и/или наркотиками, снижение иммунитета часто наблюдается и без связи с ВИЧ-инфекцией. Вне зависимости от эндокардита, данная когорта пациентов имеет повышенный риск развития как ишемического, так и геморрагического инсульта. Причинами инсульта могут быть закупорка сосудов мозга инородными телами, васкулит и коагулопатия, а при использовании психостимуляторов (особенно кокаина) — гипертонический криз и прямая вазоконстрикция сосудов мозга. Несмотря на то что низкие и умеренные дозы этанола снижают риск ишемического инсульта, высокие его дозы повышают этот риск, кроме того, этанол в любых дозах — фактор риска геморрагического инсульта [588]. У лиц, злоупотребляющих наркотиками, нередко обнаруживаются гипонатриемия, гипокальциемия и почечная недостаточность. В частности, гипогликемические приступы, которые у алкоголиков, как правило, происходят во время запоя, зачастую ошибочно объясняются алкогольной абстиненцией.

Относительно небольшое количество выявляемых среди больных эпилепсией алкоголиков и наркоманов объясняется двумя причинами: во-первых, ряд пациентов сознательно скрывают факты употребления алкоголя и/или наркотиков, чтобы не вызывать к себе пренебрежительного и невнимательного отношения со стороны врачей; во-вторых, некоторые пациенты, регулярно употребляющие алкоголь, считают свой образ жизни совершенно нормальным, а факт употребления алкоголя — не заслуживающим внимания.

Сочетание алкоголизма и эпилепсии наиболее часто встречается у социально неблагополучных личностей. Например, по данным B. Stawińska-Witoszyńska и соавт. (2019), распространённость эпилепсии и алкогольной зависимости в популяции заключённых польских тюрем была значительно выше, чем в общей популяции поляков. Алкогольная зависимость была сильно коррелирована с эпилепсией, не зависящей от других переменных. Более 7% заключённых страдали эпилепсией. У заключённых, страдающих алкогольной зависимостью, вероятность развития эпилепсии была более чем в 4 раза выше, чем у заключённых, не страдавших этим заболеванием [637].

Однако в данную категорию могут входить пациенты, имеющие высокий социальный статус, например Скотт Фицджеральд, всемирно известный американский писатель, страдал от различных проблем со здоровьем, в частности от алкогольной зависимости, и внезапно умер в возрасте 44 лет. Согласно описаниям Эрнеста Хемингуэя, у Фицджеральда были эпизоды, напоминающие фокальные приступы с нарушением осознания, характерные для височной эпилепсии [728].

В судебно-медицинской практике случаи смерти от приступов чаще всего констатируются на основании косвенных данных — прикус языка, выделение мочи или кала. Приступы могут иметь самую разную причину, но в полицейских отчётах человек, который, как известно, имеет приступы, скорее всего, будет указан как страдающий эпилепсией [191].

Эпилепсия и алкоголь. Злоупотребление алкоголем нередко сочетается с эпилепсией. От 5 до 15% алкоголиков имеют единичные или повторные эпилептические приступы, по большей части возникающие в периоды алкогольной интоксикации или временного воздержания от приёма алкогольных напитков.

Число единичных эпилептических приступов, по данным скорой медицинской помощи и неврологической службы Московской области в 2000–2004 гг., составило 4,4 на 1000 населения в год, при этом соотношение мужчин и женщин было 4:1. У большинства лиц, перенёвших

единственный в своей жизни приступ, в промежутке от нескольких часов до 2 суток присутствовал алкогольный эксцесс. Характерный тип приступов — генерализованные тонико-клонические судороги.

По данным эпилептологического кабинета МОНИКИ, у 9,6% мужчин с дебютом ФЭ во взрослом возрасте никаких других этиологических причин, кроме алкоголизма, выявлено не было. В основе развития такой эпилепсии лежит алкогольная энцефалопатия, проявляющаяся психоэмоциональными и когнитивными расстройствами, корсаковским синдромом, мозжечковой недостаточностью.

Приступы судорог, возникающие в связи с алкогольной интоксикацией или этаноловой абстиненцией, относятся к ситуационно-обусловленным приступам и не требуют диагноза «эпилепсия».

Собственно, распространённый термин «алкогольная эпилепсия» определяет наличие именно таких спровоцированных приступов. Следует подчеркнуть, что у ряда больных повторные спровоцированные приступы приводят к формированию стойкой эпилептической системы, при этом возникает персистенция приступов и вне периодов употребления алкоголя. В таком случае это состояние следует расценивать как эпилепсию.

Большинство больных эпилепсией отмечают взаимосвязь приступов с алкоголем. Существуют два основных типа взаимовлияния алкоголя и эпилепсии: развитие эпилепсии у лиц, длительное время злоупотреблявших этанолом, и провокация эпилептических приступов однократным приёмом спиртного.

С. Gheorghiev и соавт. (2010) выделяют три отчётливые клинические картины, иллюстрирующие связь между алкоголем и эпилепсией. Первая — судорожная интоксикация, соответствует приступу во время тяжелой острой алкогольной интоксикации. Во втором случае речь идёт об абстинентных приступах после частичной или полной внезапной отмены алкоголя. Это — клинические признаки, наиболее документированные в литературе, представляющие собой при белой горячке основное осложнение алкогольной абстиненции. Третья клиническая картина — алкогольная эпилепсия характеризуется повторяющимися приступами у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, не имеющих в анамнезе эпилепсии или других потенциально эпилептических расстройств и не имеющих отношения к алкогольной абстиненции или острой алкогольной интоксикации. Выделяются острое и хроническое воздействие алкоголя на ЦНС [280].

Чаще всего спровоцированные алкоголем приступы возникают при длительном злоупотреблении алкоголем, однако у подростков

и лиц молодого возраста могут случиться и после единичного эксцесса. Как правило, приступы чаще появляются не на высоте опьянения, а в период «похмелья», спустя 6–48 ч. Не является редкостью серийное течение приступов: возникновение 2–4 эпизодов в течение суток. Злоупотребление алкоголем с развитием приступов в период «воздержания» является существенным независимым фактором риска развития эпилепсии, по своей распространённости конкурирующим с ЧМТ.

Приступы у хронических алкоголиков в подавляющем большинстве случаев связаны с прекращением приёма спиртного. Когда они возникают вне пределов периода падения концентрации алкоголя в крови или сопровождаются фокальными знаками, приступы могут быть следствием структурного повреждения головного мозга, например ранее перенесённой ЧМТ [692]. Благоприятным для врача и пациента является то, что алкогольный психоз (*delirium tremens*) редко сопровождается приступами.

Может сложиться такая ситуация, что алкоголик, опасаящийся эпилептических приступов в период прекращения приёма спиртного, может найти себе моральное оправдание в постоянном приёме алкоголя как метода профилактики приступов.

Однако М. Leone с соавт. (2002) не нашли никаких доказательств связи между употреблением алкоголя или алкоголизмом и первым структурным приступом [430].

Тем не менее прекращение приёма — не единственный механизм развития индуцированных алкоголем приступов. Согласно данным W.A. Hauser и соавт. (1988), пациенты, недавно увеличившие количество потребляемого алкоголя, имели больший риск развития ранних абстинентных приступов, чем лица, снизившие его приём [511].

В исследовании М. Leone и соавт. (1997) были получены сходные результаты о взаимосвязи между алкоголем и развитием приступов, риск повышался при ежедневном употреблении 50 г чистого этанола у мужчин и 25 г у женщин, однако исследование не было нацелено на выявление временных взаимосвязей между употреблением алкоголя и развитием приступов [429].

Общий нейрофармакологический механизм, объясняющий как связанные, так и не связанные с отменой алкоголя приступы — это глутаматная токсичность. Приём этанола ведёт к блокаде глутаматной нейротрансмиссии и, как следствие, к повышению чувствительности глутаматных рецепторов [230, 680]. Резкая отмена алкоголя ведёт к гиперглутаматергическому состоянию, что проявляется симптомами отмены и приступами. Повторные резкие отмены алкоголя ведут к про-

лонгированной эксайтотоксичности, что снижает порог приступов уже вне зависимости от отмены алкоголя.

В.А. Евсеев и соавт. (2006) выделяют общие нейроиммунологические особенности наркомании, алкоголизма, эпилепсии и нейрогенных болевых синдромов [16].

Авторы анализируют собственные данные о роли антител к нейромедиаторам, таким как катехоламины, серотонин и глутамат, в развитии различных форм невропатологии и намечают перспективы иммунотерапии указанных форм нейроиммунопатологии, в том числе иммунотерапии конъюгатом на гомологичном белковом носителе.

В единичных случаях возможен эпилептический статус, который необходимо дифференцировать с алкогольной комой, отравлением суррогатами алкоголя, черепно-мозговой травмой, гипогликемической комой, тем более с учётом высокой подверженности этой категории лиц к развитию любого из перечисленных состояний. В связи с ассоциальностью контингента и постепенным регрессом судорог по мере течения эпилептического статуса часто наблюдается его гиподиагностика, что приводит к неэффективности терапии и высокой смертности у таких больных. Этот факт является ещё одним аргументом в пользу обязательного проведения ЭЭГ больным с комами неясного происхождения.

U.R. Acharya с соавт. (2014) активно продвигают идею автоматизированной компьютерной диагностики алкоголизма, используя ЭЭГ [65].

P. Bob с соавт. (2011) используют определение электродермальной активности (electrodermal activity — EDA) при обследовании пациентов, зависимых от алкоголя [142].

При нейровизуализации часто обнаруживаются диффузный атрофический процесс, расширение субарахноидальных ликворных пространств и желудочков мозга, локальная атрофия мозжечка. После первого приступа, связанного с алкоголем, пациенту показана нейровизуализация. Разумеется, нейровизуализация не показана после каждого приступа, однако врач должен иметь в виду возможность появления у таких пациентов новых (и потенциально курабельных) повреждений головного мозга.

В том случае, если первый эпилептический приступ возник на фоне приёма алкоголя (особенно в невысоких дозах) у больного без анамнеза алкоголизма, необходимо проведение тщательного обследования, желательного с проведением видео-ЭЭГ-мониторинга сна и МРТ головного мозга для подтверждения диагноза эпилепсии. Нередко

алкогольный эксцесс является фактором, способствующим клиническому дебюту приступов при любой форме эпилепсии (в том числе при опухоли головного мозга, требующей неотложного хирургического вмешательства), или фактором, провоцирующим появление первого билатерального тонико-клонического приступа с фокальным началом у пациента с повторными фокальными бессудорожными приступами, персистирующими во сне и поэтому игнорируемыми. Если это так, АЭП следует назначить.

Следует отметить, что алкоголь может провоцировать появление или возобновление приступов при генетических формах эпилепсии. Алкогольная интоксикация является универсальным проэпилептогенным фактором при любой форме эпилепсии.

Прекращение приёма алкоголя обычно вызывает дискретные приступы или их непродолжительные серии, а решение — лечить или не лечить — принимается уже в то время, когда риск рецидива приступов минимален.

Принципиальным является вопрос о необходимости назначения пролонгированной антиэпилептической терапии больным алкоголизмом. В настоящее время общепринятыми считаются следующие подходы.

- При судорогах, возникающих в непосредственной связи с приёмом алкоголя, постоянная терапия АЭП не назначается, лечение ограничивается купированием острой ситуации с использованием короткодействующих АЭП (диазепам, фенобарбитал, при необходимости — барбитуровый наркоз) в сочетании с дезинтоксикацией и метаболической терапией, обязательно включающей препараты тиамин.
- Основанием к назначению постоянной антиэпилептической терапии являются приступы, возникающие вне связи с алкогольными эксцессами. Выбор АЭП осуществляется по общим правилам в соответствии с формой эпилепсии и типом эпилептических приступов. При этом обязательным условием терапии является полный отказ от алкоголя.

Контролируя назначенную антиэпилептическую терапию, следует помнить о том, что употребление алкоголя может вызвать снижение концентрации АЭП в крови в связи с энзиминдуцирующим действием или влиянием хронической алкогольной болезни на всасывание препарата в желудочно-кишечном тракте. Наконец, пациенты, регулярно употребляющие алкоголь, часто оказываются некомплаентны в отношении АЭП. В этой связи для объективизации причины

неэффективности терапии может потребоваться более частый контроль концентрации АЭП в крови.

Существенным фактором, затрудняющим ведение алкоголиков, является некомплаентность. Также, для данных пациентов характерна высокая коморбидность злоупотребления этанолом и приобретённых структурных поражений ЦНС. Благоприятным для врача и пациента является то, что у лиц, несистематически употребляющих алкоголь, наличие приобретённых структурных поражений ЦНС менее характерно.

Отягощённый семейный анамнез по эпилепсии, в сочетании с таким же отягощённым анамнезом по алкоголизму, помноженные на некомплаентность, коморбидность эпилепсии, алкоголизма и существенных структурных поражений ЦНС, практически не оставляют шансов на выздоровление. Даже адекватно подобранная антиэпилептическая терапия бессильна помочь человеку, принимающему вместо АЭП алкоголь. Следовательно, пока не решена проблема с хроническим алкоголизмом, успешное лечение эпилепсии весьма проблематично. Необходимо проведение совместной с наркологом терапии.

Профилактическое лечение при алкогольных приступах требует индивидуального подхода. Алкоголикам обычно не показаны антиконвульсанты. Лица, отказавшиеся от алкоголя, в них не нуждаются, а употребляющие — всё равно не будут их принимать.

Согласно данным E. Lynn и соавт. (2017), высокий процент лиц с диагнозом алкогольной зависимости, умерших в результате эпилепсии и не принимавших АЭП, подчёркивает необходимость профилактических мер для этой группы риска [458].

Кроме того, существуют данные, что фенитоин, карбамазепин и вальпроаты неэффективны для предотвращения приступов, связанных с прекращением приёма алкоголя [72, 330, 478]. Однако тем пациентам, чьи приступы не имеют чёткой взаимосвязи с временем употребления алкоголя, а также имеющим структурные аномалии мозга и эпилептиформную активность на ЭЭГ, назначение антиконвульсантов показано, хотя, скорее всего, такие пациенты всё равно будут некомплаентны.

Часто бывает трудно отличить эпилептические приступы от приступов, связанных с алкогольной абстиненцией. Пациенты с последним видом приступов не нуждаются в приёме АЭП [183].

Этанол сам по себе является прямым нейротоксином, поэтому он не подходит для профилактики и лечения приступов, связанных с алкогольной абстиненцией. Оптимальным терапевтическим выбором является запрет на использование алкоголя пациентам с эпилепсией.

Интересным является обзор C.L. Olmsted и соавт. (2008) англоязычных рандомизированных контролируемых исследований, оценивающих применение топирамата для лечения алкогольной зависимости [529].

Топирамат блокирует возбуждающие рецепторы глутамата, ингибирует высвобождение допамина и усиливает ингибирующую функцию гамма-аминомасляной кислоты. Эти механизмы могут быть существенными в лечении алкогольной зависимости. Контролируемые исследования описали применение топирамата, титруемого до 300 мг в день, для лечения алкогольной зависимости и сообщили о снижении потребления алкоголя и улучшении качества жизни. Побочные эффекты, связанные с топираматом, включали парестезии, головокружение, извращение вкуса, анорексию, зуд, трудности с памятью и концентрацией внимания.

В своей работе T. Ehrenfeld (2005) описывает возможность использования АЭП для избавления от алкогольной зависимости [239].

Собственные исследования. Был обследован 1251 пациент, обратившийся за помощью к эпилептологу, было выявлено 77 пациентов, у которых эпилептические приступы предположительно имели причинно-следственную связь с употреблением алкоголя и/или других наркотических препаратов. В первую группу были включены 41 пациент с эпилепсией, развившейся во время или после длительного употребления алкоголя. Члены этой группы характеризовались высокой частотой коморбидных черепно-мозговых травм и низкой комплаентностью. Во вторую группу вошли 33 пациента со спровоцированными алкоголем приступами. В этой группе было много пациентов с генетической генерализованной эпилепсией и/или отягощённым семейным анамнезом по эпилепсии. Катамнез был отслежен в 24 случаях из 33, ремиссия была достигнута у 6 из 24 (25%), улучшение — у 9 (37,5%), отсутствие эффекта было констатировано также у 9 (37,5%).

Полученные данные подтверждают приведённые выше умозаключения о том, что пациенты, злоупотребляющие алкоголем и имеющие приступы, представляют собой неоднородную группу, эффективность лечения эпилепсии в которой зависит от целого ряда факторов: характера эпилептического синдрома (при его наличии — не у всех пациентов корректно говорить о диагнозе «эпилепсия»), соматической отягощённости, комплаентности.

Заключение. Патологические состояния, которые могут быть причиной или следствием приступов у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, — травма, инфекция, инсульт, метаболические расстрой-

ства — должны выявляться и лечиться. Например, алкогольная интоксикация может вызывать делирий и приступы, но для исключения менингоэнцефалита и/или внутричерепного кровоизлияния показаны нейровизуализация и спинальная пункция. Приступы, сопровождающиеся признаками алкогольной интоксикации, как правило, плохо поддаются лечению. Однако эпилептический статус у таких пациентов лечится в обычном порядке. В настоящее время нет эффективных медикаментов для лечения передозировки этанолом.

Лечение в случаях резкой отмены приёма алкоголя должно включать препарат «перекрестной толерантности», например бензодиазепины. Фенитоин неприемлем для профилактики или лечения приступов, связанных с прекращением приёма алкоголя, а нейролептики, назначаемые пациентам с тревогой или возбуждением, зачастую не дают ничего, кроме снижения «порога судорожной готовности».

Как и этанол, антиконвульсанты редко применяются в тех случаях, когда единственной причиной единичных или множественных приступов служит передозировка или, напротив, прекращение приёма наркотических препаратов.

Эпилептологу необходимо работать во взаимодействии с наркологом и психиатром. В тяжелых случаях к ним приходится присоединяться другим специалистам.

Глава 9

ДИАГНОСТИКА ЭПИЛЕПСИИ

9.1. Сбор анамнеза и осмотр

Особенностью диагностики эпилепсии является то, что диагноз практически полностью зависит от данных, которые сообщает пациент и/или свидетели приступа; результаты инструментального исследования (ЭЭГ, МРТ и др.) могут лишь подтвердить уже имеющуюся у врача гипотезу (за исключением тяжелых эпилептических синдромов детского возраста, когда существенное значение имеет морфология разрядов эпилептиформной активности на ЭЭГ).

Тщательно собранный анамнез является краеугольным камнем корректной диагностики эпилепсии [526]. Диагноз эпилепсии настолько правилен, насколько правильно собран анамнез [640]. Беседа с больным является самым информативным методом исследования.

Не меньшее искусство требуется от врача также при проведении клинического осмотра. Ошибки и упущения в начале диагностического поиска позже приведут к неверной интерпретации полученных данных в соответствии с первоначальной ошибочной установкой. В то же время следует избегать избыточных и неинформативных инструментальных исследований (например, постоянные рутинные ЭЭГ у лиц зрелого и пожилого возраста с нечастыми приступами, реоэнцефалография сосудов головного мозга — РЭГ, низкопольная МРТ и т.д.). На их проведение требуется значительное время, финансовые и материальные затраты. Зачастую они не приносят ничего нового для постановки диагноза и назначения лечения [234]. Задержка постановки

правильного диагноза в связи с проведением ненужных исследований может приводить к катастрофическим последствиям. Однако только опыт врача позволяет в каждом конкретном случае определить необходимость и достаточность тех или иных исследований.

Сбор анамнеза. Приступая к диагностике, врач прежде всего должен определить цель проводимых исследований. Целью опроса прежде всего является максимально точное восстановление картины внезапного, короткого и неожиданного приступа, который имеет яркую эмоциональную окраску и может быть описан частично, нередко в искаженной манере, как самим пациентом, так и окружающими. К одной и той же цели можно прийти разными путями и воспользовавшись разными видами транспорта. Цели сбора анамнеза стандартные, а методика опроса индивидуальная. Она зависит от врача и медицинского учреждения, характерологических особенностей пациента (некомплаентность, беспечность, мнительность), его информированности о заболевании, общей культуры, успешности предшествующей терапии, влияния родственников и т.д. Порой незначительные детали, которые случайно сообщил пациент, позволяют верифицировать эпилептический синдром.

Эффективность взаимодействия врача с пациентом закладывается прежде всего при их первой встрече. Обстановка в кабинете должна быть комфортной. Необходимо предусмотреть места для лиц, сопровождающих пациента. Не должно быть отвлекающих факторов (телефонных звонков, стука в дверь, появления коллег и т.д.).

Пациент должен чувствовать, что доктор полностью сосредоточен на его проблемах, никуда не спешит, старается вникнуть во все детали. Задача врача не только дать возможность пациенту высказаться, но и не позволить обсуждать вопросы, уводящие от достижения целей сбора анамнеза. Таким больным целесообразно задавать конкретные вопросы, на которые можно ответить «да» или «нет». Задаваемые вопросы должны быть простыми, понятными, без профессиональной терминологии. Особенно это относится к детям. Чем старше ребёнок, тем больше у него возможности рефлексии, более развернутый рассказ о своих ощущениях. Немногословным пациентам целесообразно дать возможность высказаться, а затем начать задавать наводящие вопросы. Экономия времени на сборе анамнеза может привести к игнорированию деталей пароксизмального события, которые могут иметь ключевое значение для его правильной трактовки. Иногда необходимы повторные собеседования, перед которыми врач и пациент могут продумать интересующие их вопросы или вспомнить новые детали.

Очень важно при сборе анамнеза получать информацию от свидетелей приступов. Если их нет на приёме, то можно попросить пациента им позвонить и выслушать их рассказ. Идеальным является опрос нескольких свидетелей одного и того же эпизода, что позволяет получить взаимодополняющие данные. Следует уточнить, видели ли они весь эпизод от начала до конца или только его часть. Для уточнения продолжительности приступа при расспросе необходимо привязать длительность эпизода к определённым событиям: сколько минут прошло до того, как родственники вызвали скорую помощь, позвали на помощь соседей, позвонили доктору и т.д. В ряде случаев свидетелей приступов следует просить «изобразить приступ», так как это помогает выявлять детали, недоступные при устном описании: асимметричная установка конечностей, изменение пострурального тонуса и т.д. Выясняя мелкие детали произошедшего события, можно понять степень информированности и объективности. Сведения из первых уст намного более информативны, чем пересказ чужих слов. Опрос нескольких свидетелей приступов, с одной стороны, позволяет получить изначально больше «информации для размышления», с другой стороны, данные могут быть противоречивыми, что ставит врача перед проблемой выбора достоверного источника. К полученным данным необходимо относиться критически. Порой эпизоды, происходящие с больным, подгоняются под установленный шаблон «эпилептических припадков» (так, как их представляет рассказчик), что может привести к трактовке неэпилептических приступов как эпилептических, комплексных парциальных — как генерализованных и т.д.

Критически необходимо относиться к ранее поставленным коллегами диагнозам. Порой профессионалы описывают приступы такими, какими они должны быть теоретически. Нередко ошибочный диагноз, основанный на неправильно собранном анамнезе, сопровождается большим годами, отдаляя начало адекватного лечения. Поставить правильный диагноз сложнее, чем опровергнуть неправильный. Это требует дальнейшего изменения схемы терапии, даже отмены препаратов.

То же самое можно сказать и про собственные первоначальные умозаключения. Важен детальный опрос о наличии и характере приступов при каждой встрече с пациентом, а не просто автоматическое повторение ранее установленного диагноза. Некоторые детали, открывшиеся на повторных приёмах, могут в корне поменять диагностическую и лечебную концепцию.

Описание пароксизмальных событий целесообразно собирать в виде описания конкретных эпизодов, а не «просто приступов». Лучше

всего пациенты помнят последний приступ, на описании которого следует максимально сконцентрироваться. У пациента может быть несколько типов приступов, следовательно, необходимо вести опрос о последних приступах каждого типа. Практический врач в настоящее время должен использовать рабочую классификацию типов приступов ИАЕ 2017 г. [257] и классификацию эпилепсии ИАЕ 2017 г. [614].

Также важно описание первого приступа, который может отличаться от последующих эпизодов [525]. Очень важным является и описание наиболее тяжелого приступа, на основании чего можно оценить степень опасности припадков для жизни и здоровья пациента. Для каждого типа приступов необходимо выяснить регулярность, частоту, склонность к объединению в серии или кластеры.

Весьма полезной является видеофиксация приступов, выполненная родственниками пациента. Однако по ней сложно судить об уровне сознания, речевых нарушениях, ощущениях пациента.

Упускание мочи или прикус языка во время припадка встречаются не только при эпилепсии, они могут быть у пациентов с психогенными приступами или обмороками.

Не следует ограничиваться описанием только самого приступа. Важно выяснить условия его возникновения, провоцирующие факторы, что ему предшествовало и что развивалось после его завершения.

Ключевым вопросом для диагностики конкретного эпилептического синдрома являются условия возникновения приступов. Необходимо установить приуроченность приступов к бодрствованию или сну. При ночных приступах — на каких стадиях сна (после засыпания, в середине ночи или перед пробуждением). В случае дневных приступов — утром после пробуждения, днём или вечером.

Необходимо определить характер деятельности пациента в момент возникновения приступов (отдых или работа, физическая или интеллектуальная нагрузка и т.д.).

Важно установление провоцирующих факторов. Наиболее частыми провокаторами приступов являются снижение дозы или отмена противоэпилептических препаратов, менструация, лихорадка, приём алкоголя и депривация сна. В то же время другие провоцирующие факторы — стресс, физическая активность, усталость и гипервентиляция — встречаются реже [36].

Подтверждение связи приступов с определёнными стимулами может быть более информативным, чем описание самого пароксизма. Характер стимула является важнейшим диагностическим фактором. Например, признаками аноксических приступов являются регулярное

возникновение «приступов» при виде крови или проведении инъекций, длительном стоянии, нахождении в жарких или душных помещениях, незначительных травмах. Напротив, мелькающий свет как провокатор приступов скорее говорит в пользу эпилептических приступов.

Для эпилепсии наличие продромальных состояний нехарактерно. Изменения поведения (возбудимость, сонливость, беспокойство) гораздо чаще предшествуют приступам мигрени, чем эпилептическим припадкам, а ощущение голода и гипотермия характерны для гипогликемии.

Анализ ауры является необычайно важной задачей и должен проводиться максимально подробно. Ауры могут предшествовать не только эпилептическим, но и неэпилептическим пароксизмам — например, приступам мигрени и обморокам. При эпилептических приступах ауры чрезвычайно разнообразны — от трудноописываемых висцеральных ощущений до сложных сенсорных, моторных или психосенсорных феноменов. К сожалению, описание ауры можно получить только «со слов больного». Это надо учитывать в случаях аггравации и симуляции, особенно при принятии экспертного решения. Внешними признаками ауры могут быть внезапные, регулярно повторяющиеся изменения поведения: прекращение ранее начатой деятельности, озабоченный или сосредоточенный вид, испуг, плач. Данные феномены могут свидетельствовать о том, что припадок начинается не с моторных проявлений, как это кажется стороннему наблюдателю, а имеет предшествующую стадию.

Необходимо отделить длительность собственно приступа от длительности постиктальной комы, спутанности или сна, которые не являются продолжением припадка. По клиническим феноменам (паралич Тодда, афазия) и продолжительности постиктальной фазы можно судить о латерализации очага эпилепсии (очаг контралатерален параличу Тодда, левосторонний очаг при афазии) и тяжести приступов. Следует, впрочем, отличать постиктальную спутанность от истинной афазии. Данные симптомы служат подтверждением фокального характера приступов, описываемых окружающими как генерализованные.

В анамнезе жизни наиболее важной является история развития пациента. Необходимо выяснить, в каком возрасте ребёнок начал ходить и говорить, какова была школьная успеваемость, уровень адаптации к школе, наличие когнитивных нарушений, освобождался ли от воинской службы, имеется ли высшее образование, какая профессия. На основании этого можно судить о физическом развитии и когнитивном

статусе. Очень важно оценить влияние эпилепсии на качество жизни и личность пациента. Люди с активным образом жизни, сложных профессий в большей степени будут страдать от ограничений, накладываемых заболеванием, чем ведущие малоподвижный образ жизни. Необходимо установить факторы, снижающие общую оценку связанного со здоровьем качества жизни [101]. Также требуется установить влияние принимаемых препаратов на качество жизни [589].

Изучение личности пациента помогает установить его реакцию на болезнь, а также влияние болезни на становление личности. Социальный статус и уровень образования определяют понимание пациентом объяснений и советов врача. Необходимо уточнить, имеются ли у пациента проявления тревоги и депрессии, которые могут сопровождать эпилепсию [27, 332]. Традиционно выявляют, имеются ли у пациента вредные привычки — курение, употребление алкоголя и наркотиков [29]. К сожалению, боясь вызвать социальное порицание, пациенты скрывают факт употребления наркотиков.

Следует изучить обстановку в семье и на работе пациента. Семья и коллектив могут оказывать существенную поддержку или служить источником дополнительных стрессов и проблем для пациента, а порой и для врача.

Необходимо выяснить, имелись ли приступы у кровных родственников. Однако в большинстве случаев пациенты могут лишь сообщить, что у их родственников когда-то «были приступы», клиническое значение которых трудно оценить. Также выставленный диагноз эпилепсии у родственников мог быть ошибочным. Наибольшее внимание необходимо уделять тяжелым или неизвестным заболеваниям в прошлом, менингиту, энцефалиту, фебрильным судорогам. В последнем случае крайне важными являются данные об их продолжительности, возможной латерализации, наличии какого-либо постиктального дефицита и уровне сознания во время приступов. Не следует считать, что различные пароксизмальные расстройства в прошлом свидетельствуют о том, что наблюдающиеся в настоящее время у пациента приступы являются эпилептическими.

Очень важно выяснить, как у женщины протекали беременности и роды, как это влияло на течение болезни, менялась ли в тот период схема терапии, планируется ли последующая беременность. Пациентки очень внимательно относятся к рекомендациям врача, когда они касаются беременности и родов [3].

При сборе анамнеза заболевания врач должен учитывать мельчайшие детали. Следует выяснить возраст начала эпилептических

приступов, их первые клинические проявления, изменения частоты и типа припадков, эпизоды статуса, периоды стагнации или ухудшения когнитивных и/или психических функций, наличие и результаты предшествующих обследований. Устанавливается динамика заболевания с учётом возрастной эволюции (включая периоды гормональных перестроек).

К сожалению, выясняя историю предшествующей противоэпилептической терапии, врачу приходится сталкиваться с тем, что пациенты могут не помнить названия, дозировки, кратность и длительность приёма, эффективность и побочные эффекты назначавшихся ранее препаратов.

Необходимо выяснить, какие препараты оказались наиболее эффективными, имели минимальные побочные эффекты.

Архиважным является установление условий приёма антиэпилептических препаратов, выяснение факторов, влияющих на их концентрацию в крови (недостаточность дозировки, нерегулярность приёма, частая рвота, некомплаентность пациента).

Некомплаентность больных эпилепсией, выражающаяся в отказе от противоэпилептических препаратов или их приёме в заведомо недостаточных дозах, может повлечь за собой целый ряд серьёзных нежелательных последствий. Опрос пациентов и изучение дневников приёма лекарств малоэффективны для выявления единичных пропусков приёма препарата, однако позволяют обнаружить такие важные аспекты некомплаентности, как игнорирование врачебных предписаний, использование заведомо неадекватных доз медикаментов, замена препарата аналогом и многое другое.

Следует выяснить, не вызывали ли определённые препараты аггравацию приступов, особенно при переходе на дженерики [25].

Клинический осмотр. Клинический осмотр в дополнение к тщательно собранному анамнезу позволяет сузить область диагностического поиска и во многих случаях установить диагноз. В то время как ЭЭГ, нейровизуализация и лабораторные тесты дороги и могут быть инвазивными, квалифицированное физикальное обследование остаётся важным компонентом оценки пациента [234].

Исследование неврологического статуса является основным при клиническом осмотре пациентов с эпилепсией. При проведении осмотра больного спустя минуты или часы после приступа следует уделить особое внимание поиску постиктальных феноменов, таких как паралич Тодда или афазия, имеющих существенное значение для локализации очага эпилепсии. Целью осмотра, проводимого через значительное

время после приступа, является выявление перманентного неврологического дефицита, который может свидетельствовать о структурной этиологии эпилепсии и/или остром повреждении головного мозга. Диагностическую ценность имеют только бесспорные неврологические симптомы. Так называемая «рассеянная очаговая микросимптоматика» не является доказательством морфологического повреждения головного мозга. Следует обращать внимание на нарушения речи, а также признаки токсического воздействия лекарств: диплопия, нистагм, атаксия и тремор. Интерес представляет определение доминантного полушария. Пациенты со структурной эпилепсией, обусловленной структурным поражением головного мозга, чаще бывают левшами или амбидекстрами, чем страдающие генетической эпилепсией.

Нейрокожные синдромы зачастую являются важной диагностической находкой. Необходимо обращать внимание на дерматологические проявления туберозного склероза — очаги депигментации, участки «шагреневой кожи», фиброзные бляшки, а также на признаки синдрома Штурге–Вебера — плоские ангиомы на лице, располагающиеся в зоне иннервации тройничного нерва. Следует искать линейные невусы на лице, кожные признаки нейрофиброматоза и нарушения пигментации (например, синдром недержания пигмента, или гипомеланоз Ито).

Эпилепсия часто является основным проявлением целого ряда дизморфий, например болезни Ангельмана, иногда встречается гемигипертрофия. Височная эпилепсия часто ассоциируется с асимметрией лица. Необычная форма или размер черепа могут быть признаком краниосиностаза, гидроцефалии, хронической субдуральной гематомы или арахноидальных кист.

При офтальмологическом обследовании следует обращать особое внимание на асимметрию зрачков, признаки отёка диска зрительного нерва, а также наличие дефектов полей зрения, которые могут свидетельствовать об очаговом поражении головного мозга. Нарушение глазодвигательных функций нередко служит симптомом поражения ствола мозга, третьего или четвёртого желудочков.

Наличие у больного нарушений сердечного ритма позволяет предположить кардиогенную природу приступов. Измерение артериального давления помогает в установлении этиологии приступов у больных с гипертензивной энцефалопатией.

Заключение. В эпилептологии анамнез и клинический осмотр являются основой диагноза, а дополнительные методы исследования лишь подтверждают и уточняют его. Диагностику необходимо проводить, основываясь на нескольких клинических гипотезах, содержа-

ние которых гибко изменяется по мере установления новых фактов. Тщательно собранный анамнез и внимательный клинический осмотр позволяют сократить количество времени и ресурсов, затраченных на ненужные обследования, повысить эффективность диагностики и лечения.

9.2. Лабораторные анализы у пациентов с эпилепсией

Теоретически целями проведения лабораторных исследований пациентам с эпилепсией являются скрининг скрытой патологии, диагностика заболевания и состояния пациента, контроль за динамикой патологического процесса, мониторинг эффективности лечения, прогноз течения заболевания.

Однако надежные скрининговые методы обследования здоровых людей на предмет выявления потенциальных больных эпилепсией в настоящее время в мировой практике не разработаны. Также особенностью диагностики эпилепсии является превалирование данных анамнеза и клинического обследования над результатами лабораторных исследований.

Практически к лабораторным исследованиям у пациентов с установленным диагнозом эпилепсии прибегают для измерения концентрации АЭП в плазме крови и мониторинга возможных побочных эффектов терапии. Тем не менее, являясь вспомогательным методом диагностики эпилепсии, лабораторные анализы являются неотъемлемой частью комплексной оценки состояния больного.

Практическому врачу прежде всего необходимо определиться с частотой выполнения лабораторных исследований, которая зависит от активности патологического процесса (хроническое или острое состояние), характера проводимой терапии (интенсивная терапия или постоянный приём препаратов), режима исследования (*cito*, дежурный или плановый режим).

Надежность результатов исследований определяет степень доверия врача к работе лаборатории. Перед оценкой анализов необходимо выяснить, насколько были соблюдены стандартные условия предлабораторного этапа. Сюда входят подготовка пациента к исследованиям, забор биологического материала, соблюдение правил транспортировки и хранения биологического материала.

Например, результаты биохимических тестов зависят от времени суток, что связано с секрецией гормонов и приёмом пищи. Приём

утром, перед забором крови, антиэпилептического препарата может привести к получению некорректных результатов анализа. Принимаемые лекарства могут воздействовать на аналитический процесс. Например, аскорбиновая кислота влияет на определение глюкозы редукционными методами. Физическая нагрузка приводит к росту концентрации H^+ , NH^{4+} и лактата в крови. Длительное наложение жгута вызывает локальную гипоксию и увеличение венозного давления, что приводит к выходу жидкой части плазмы и гемоконцентрации. Происходит повышение общего Са, общего белка, T_4 .

Кровь для исследования не должна забираться из вены, в которую проводятся инфузии растворов, так как происходит изменение концентрации электролитов и глюкозы в зависимости от состава инфузируемой жидкости, наступает гемодилюция. Хранение цельной крови при комнатной температуре приводит к утилизации глюкозы клетками. Хранение крови в течение 8–12 ч до отправки в лабораторию может приводить к гемолизу, повышению активности эритроцитарных ферментов.

Необходимый уровень точности должен соответствовать клиническим целям, следовательно, невозможно и экономически неоправдано стремиться к максимальной точности результатов лабораторных исследований. Для каждого вещества устанавливается необходимая точность его определения. В связи с этим выделяются вещества, имеющие наилучшую гомеостатическую регуляцию, т.е. с наименьшей биологической вариацией. К ним относятся Na^+ , Cl^- , общий белок, K^+ , рН. Определение таких веществ требует наибольшей точности. Более высокая степень биологической вариации присуща веществам, участвующим в процессах анаболизма (глюкоза, холестерин). Максимальную биологическую вариацию имеют вещества, являющиеся конечными продуктами катаболизма (креатинин, мочевины, мочевины, мочевая кислота), а также вещества, выделяющиеся из тканей (лактатдегидрогеназа, аминотрансфераза). К точности определения веществ этой группы предъявляются менее высокие требования.

Таким образом, перед оценкой результатов исследований врачу необходимо получить от лаборатории информацию о способах подготовки пациента, взятии и хранении биоматериала, референтных значениях и допустимой погрешности для проводимых анализов.

Приступая к интерпретации результатов лабораторных исследований, необходимо сохранять к ним критическое отношение и исходить из того, что они свидетельствуют о вероятности того, что исследуемый процесс является нормальным или патологическим, в диапазоне нор-

мальных значений, в течение суток происходят колебания, диапазон нормальных величин зависит от используемых методик и аппаратуры, результаты лабораторных исследований имеют аналитическую ошибку.

Скрининг в эпилептологии применяется для выявления врождённых и приобретённых метаболических нарушений. Анализируются вещества промежуточного метаболизма — полинасыщенные жирные кислоты, кетонные тела, углеводороды, полисахариды, аминокислоты, органические кислоты, пурины, пиримидины, ферменты лейкоцитов.

Рутинные лабораторные тесты направлены в основном на выявление инфекции, аллергии, патологии печени, почек, нарушений гемопоэза. Биохимический анализ крови позволяет выявить, связаны ли судорожные приступы с гипогликемией, гипо- или гипернатриемией, гипо- или гиперкальциемией. Специальные тесты позволяют определить тиреотоксикоз, порфирию, интоксикацию свинцом или мышьяком. В некоторых случаях (менингит, энцефалит, ВИЧ, сифилис, вирусная патология) может производиться анализ ликвора [675]. Определение относительной плотности мочи производится для выявления почечной патологии.

Лабораторные анализы могут дать указание на потенциальное развитие жизнеугрожающих побочных эффектов, а также позволяют дополнительно обезопасить врача от судебного преследования, обусловленного развитием серьёзных нежелательных реакций.

Лабораторный скрининг целесообразно проводить перед началом приёма АЭП для выявления нераспознанных соматических заболеваний, нарушений метаболизма, отклонений в анализах, которые могут быть в дальнейшем ошибочно связаны с началом приёма препарата.

Анализ, как правило, необходимо проводить перед каждым приёмом у эпилептолога. В первый год приёма АЭП анализы проводятся 3–4 раз в год, в последующем — 2 раза в год. При появлении клинических симптомов патологии печени, почек, нарушений гемопоэза, экфолиативного дерматита анализы проводятся немедленно. Основной акцент в мониторинге лабораторных анализов делается на уровень печеночных ферментов и картину периферической крови. Необходимо прежде всего обращать внимание на наличие лейкопении у пациентов, принимающих карбамазепин, и тромбоцитопении у получающих вальпроаты. Однако необходимо учитывать, что незначительное повышение печеночных ферментов и умеренная лейкопения часто регистрируются у лиц, получающих АЭП. Таким образом, постоянный мониторинг анализов, помимо материальных затрат, может обернуться ещё

и гипердиагностикой побочных эффектов, что ведёт к назначению всё новых обследований или необоснованной отмене лечения.

При лечении эпилепсии важен не только подбор дозы, но и контроль за достижением необходимой плазменной концентрации (ПК) активного вещества. Определение концентрации АЭП необходимо для оптимизации лечения, профилактики приступов, предупреждения и выявления токсического действия, обнаружения низкого уровня препарата в крови.

Принимаемая доза может оказаться недостаточной в силу различных причин (ускоренный метаболизм препарата в печени, усиленное выведение с мочой и т.д.). Однако препарат может эффективно работать при ПК ниже или выше нормативных значений. Следовательно, уровень ПК необходимо соотносить с клиническими данными, результатами лечения, побочными эффектами. Только клиническая картина может определить, можно ли выходить за границы стандартного диапазона в сторону повышения или понижения ПК.

Учитывая то, что «кто умножает познания, умножает скорбь», нет смысла выполнять дорогостоящие анализы по определению ПК, если лечение проходит эффективно и отсутствуют побочные эффекты. Прибегать к данному исследованию необходимо не ради самой процедуры, а при необходимости принятия решения на изменение тактики лечения. Например, принимаемый АЭП в стандартной терапевтической дозе неэффективен; при срыве ремиссии, особенно в случае развития у пациента нехарактерного для него ранее тяжелого приступа [25]; в случае назначения или отмены препаратов, способных повлиять на метаболизм АЭП; появлении симптомов медикаментозной интоксикации; замене АЭП. Определённые изменения в состоянии организма пациента, влияющие на уровень ПК, также могут вызвать необходимость проведения анализов. Это период детства [464]; пубертатный период, сопровождающийся гормональной перестройкой, ускоренным метаболизмом; пожилой возраст, при котором, наоборот, снижается метаболизм, появляются коморбидные заболевания [53]; беременность (ускорение метаболизма, гормональная перестройка, увеличение массы тела) [3]; соматические заболевания (гипоальбуминемия, почечная и печеночная недостаточность, нейроэндокринные расстройства); употребление алкоголя и наркотиков [29].

Для контроля комплаентности, учитывая то, что пациент сам платит за данное исследование, этот анализ неэффективен [23]. Используемая в некоторых странах практика лабораторного контроля концентрации назначенного врачом препарата и негативного санкцио-

нирования некомплаентного пациента в России не имеет юридическое обоснования.

ПК определяется после того, как пациент закончит титрацию и концентрация препарата станет стабильной. Если измерять рано утром (до приёма утренней дозы) концентрацию препаратов с коротким периодом полужизни, таких, например, как карбамазепин, вальпроаты или левитирацетам, то она может быть ниже референсных значений, что создаёт ошибочное впечатление о некомплаентности. Согласно общепринятой мировой практике, забор крови необходимо выполнять утром натощак, вначале до приёма препарата, затем через 2 ч после его приёма.

АЭП нового поколения в виде пролонгированных форм обладают линейной фармакокинетикой, позволяющей удлинить абсорбцию, уменьшить колебания ПК. Практически нет необходимости в проведении мониторинга ПК при коррекции лечения.

В настоящее время титрование противоэпилептических препаратов при эпилепсии остаётся в основном эмпирическим. Зачастую пациенты в ремиссии имеют более низкие уровни АЭП, чем те, у кого продолжают приступы. Это говорит о существовании так называемого потолочного уровня, выше которого ремиссия маловероятна и дальнейшее титрование не имеет смысла, требуется изменение схемы лечения [215].

Мониторинг противоэпилептических препаратов у детей с эпилепсией требует многократного посещения клиники для забора крови. В настоящее время внедряется забор высушенного пятна крови с последующим анализом методом жидкостной хроматографии и tandemной масс-спектрометрии [440].

На данный момент никакие постиктальные лабораторные показатели не могут окончательно доказать или исключить диагноз эпилептического приступа. Постиктальный анализ крови необходим для выявления причины припадков из-за эндокринной, метаболической, токсической или инфекционной этиологии. Лабораторные анализы используются для выявления пациентов, которые подвержены риску развития таких осложнений, как рабдомиолиз, острая почечная недостаточность, кардиомиопатии. Анализ на пролактин обладает высокой специфичностью, умеренной чувствительностью; позволяет дифференцировать эпилептические припадки от психогенных неэпилептических припадков у взрослых и подростков. Полезность теста ограничивается необходимостью получения крови через 10–20 минут после эпизода [258]. Повышение уровня креатинкиназы характерно после

тонико-клонических приступов, имеет высокую специфичность и умеренную чувствительность. Метаболическими маркерами являются аммиак и лактат [508].

В настоящее время начинает использоваться анализ гематологических показателей у пациентов, получавших кетогенную диету. У больных резистентной эпилепсией кетогенная диета повышает уровень гемоглобина, гематокрита и сывороточного витамина B₁₂ [398].

Учитывая высокую частоту сексуальной дисфункции и неудовлетворённости половой жизнью у мужчин с рефрактерной фокальной эпилепсией, актуальным является контроль гормонального фона, который, как правило, не связан с приёмом АЭП [406].

Проведение лабораторных обследований пациентам с эпилепсией требует существенных материальных затрат. Многие виды анализов выполняются только в коммерческих лабораториях за счёт денежных средств пациентов. Однако расходы на лечение пациентов с тяжёлыми побочными эффектами АЭП могут значительно превысить затраты на проведение лабораторного скрининга.

Заключение. Лабораторные исследования у пациентов с эпилепсией способствуют выявлению скрытого патологического процесса, характеризуют состояние пациента, влияют на постановку диагноза и характер лечения, имеет прогностическое значение. Проведение данных исследований без определённых целей является неэффективным.

Больные, не предъявляющие активных соматических жалоб, в отличие от пациентов из группы высокого риска, не нуждаются в более углублённых лабораторных обследованиях.

Тем не менее врачу, при наличии показаний, необходимо тщательно провести лабораторные исследования, в целях принятия решения на изменение тактики лечения и предотвращения драматических осложнений медикаментозной терапии.

9.3. Электроэнцефалография при эпилепсии

ЭЭГ-исследования различаются по месту проведения (стационарно или амбулаторно), методике (с видеозаписью или без неё), продолжительности процедуры (кратковременно или длительно), времени суток проведения (днём, ночью, круглосуточно), с провокацией или без провокации приступов [17, 116].

Эпилептологу приходится делать сложный выбор. На одном полюсе находятся методы дешёвые, но малоинформативные, на другом —

дорогие, но более информативные, при этом дорогие методы не дают 100% гарантию выявления патологии.

Ситуация аналогична поиску раковых клеток в биоптате. Если клетки найдены, то диагноз установлен, если не найдены, это ещё не значит, что отсутствует онкология. Опухоль могла быть расположена в нескольких миллиметрах от места взятия биоптата.

С необходимостью осуществления ЭЭГ сталкиваются не только неврологи, но и врачи других специальностей, так как эпилептические припадки могут быть при многих заболеваниях [7, 29].

Только полноценно выполненное ЭЭГ-исследование позволяет проводить дифференциальную диагностику и справляться с так называемыми фармакорезистентными видами эпилепсии [52].

Между тем на сегодняшний день накоплено недостаточное количество данных, какой же метод, рутинная ЭЭГ либо ЭЭГ-мониторинг, является наиболее предпочтительным. В связи с этим нами было проведено исследование по изучению информативности рутинной ЭЭГ и ночного ЭЭГ-видеомониторинга у взрослых пациентов с эпилепсией [59].

Обследовано 1217 пациентов, обратившихся за специализированной помощью к эпилептологу, из них 589 (48,4%) мужчин и 628 (51,6%) женщин в возрасте от 22 до 83 лет.

Выявляемость патологии в общих группах. При проведении рутинной ЭЭГ патология не была выявлена у 379 (41,42%) пациентов; неэпилептические изменения определялись у 163 (17,81%); фокальная эпилептиформная активность — у 203 (22,19%); генерализованная эпилептиформная активность — у 170 (18,58%).

При проведении ночного ЭЭГ-видеомониторинга патология не была выявлена у 34 (11,26%) пациентов; неэпилептические изменения определялись у 11 (3,64%); фокальная эпилептиформная активность — у 167 (55,3%); генерализованная эпилептиформная активность — у 90 (29,8%).

Несмотря на то что у всех обследованных пациентов клинически имелись приступы, рутинная ЭЭГ и ночной ЭЭГ-видеомониторинг не всегда выявляли эпилептиформную активность. Причём вероятность невыявления при рутинной ЭЭГ выше, чем при ночном ЭЭГ-видеомониторинге. Вероятность обнаружения эпилептиформной активности выше при ночном ЭЭГ-видеомониторинге вследствие того, что при нём больше продолжительность записи, а также запись производится во время ночного сна. Чаще всего выявляется фокальная эпилептиформная активность, что соответствует правилу: «Чаще всего диагностируются те болезни, которыми люди чаще всего болеют». Однако даже при проведении дорогостоящего ЭЭГ-видеомониторинга примерно

у 10% пациентов эпилептиформная активность не будет выявлена, что потребует дополнительных, не всегда достаточно информативных обследований. Следовательно, практическому врачу не стоит уповать на ночной ЭЭГ-видеомониторинг как на истину в последней инстанции. Зарегистрировать в ночь проведения эпилептиформную активность не всегда удаётся, а каждая последующая ночь обследования обычно должна быть дополнительно оплачена.

Также вероятность обнаружения эпилептиформной активности зависит от формы эпилепсии. Например, если приступ случается раз в год в рамках неизвестной этиологии эпилепсии, то и мониторинг, скорее всего, ничего не покажет. Если генерализованные приступы случаются раз в год в рамках юношеской миоклонической эпилепсии, напротив, есть вероятность выявления разрядов эпилептиформной активности, особенно при раннем насильственном пробуждении.

Выявляемость патологии в различных группах методом рутинной ЭЭГ. При проведении рутинной ЭЭГ у пациентов, имеющих приступы раз в год и реже (104 человека), патология не была выявлена в 37 (35,58%) случаях; неэпилептические изменения имелись в 16 (15,38%) случаях; фокальная эпилептиформная активность — в 23 (22,12%) случаях; генерализованная эпилептиформная активность — в 28 (26,92%) случаях.

При проведении рутинной ЭЭГ у пациентов, имеющих приступы несколько раз в год (206 человек), патология не выявлена в 98 (47,57%) случаях; неэпилептические изменения имелись в 30 (14,56%) случаях; фокальная эпилептиформная активность — в 31 (15,05%) случаях; генерализованная эпилептиформная активность — в 47 (22,82%) случаях.

При проведении рутинной ЭЭГ у пациентов, имеющих приступы несколько раз в месяц (415 человек), патология не выявлена в 151 (36,39%) случае; неэпилептические изменения имелись в 98 (23,61%) случаях; фокальная эпилептиформная активность — в 103 (24,82%) случаях; генерализованная эпилептиформная активность — в 63 (15,18%) случаях.

При проведении рутинной ЭЭГ у пациентов, имеющих приступы ежедневно (138 человек), патология не выявлена в 45 (32,61%) случаях; неэпилептические изменения имелись в 28 (20,29%) случаях; фокальная эпилептиформная активность — в 35 (25,36%) случаях; генерализованная эпилептиформная активность — в 30 (21,74%) случаях.

Несоответствие частоты приступов и выявляемости патологии методом рутинной ЭЭГ. Полученные данные опровергают мнение о том, что чем реже бывают приступы, тем меньше вероятность их об-

наружения при рутинной ЭЭГ. В данном исследовании у пациентов, имеющих приступы раз в год и реже, фокальная и генерализованная эпилептиформная активность выявлялась чаще, чем у пациентов, имеющих приступы несколько раз в год.

Обнаружение фокальной эпилептиформной активности укладывается в формальную логику практического врача. Чем чаще происходят данные приступы, тем больше вероятность их обнаружения. Но это не в полной мере соблюдается. Вопреки логике, у пациентов, имеющих приступы несколько раз в год, данная эпилептиформная активность была выявлена в меньшем проценте случаев, чем у имеющих приступы раз в год и реже.

Частота выявления генерализованной эпилептиформной активности не имеет корреляции с частотой приступов, что, возможно, связано с недостаточно тщательным сбором анамнеза врачом и неправильным ведением дневника приступа пациентом. Например, пациенты с ИГЭ не отмечают в своём дневнике абсансы и/или миоклонии (по сути своей генерализованные приступы), а отмечают только генерализованные судорожные приступы.

Преимущества рутинной ЭЭГ. Основными преимуществами рутинной ЭЭГ являются малая продолжительность, относительно невысокая цена, доступность во многих лечебных учреждениях, большее количество подготовленных специалистов. Имеются стандартные рекомендации по проведению данного исследования [51]. Недостатком является малая информативность. Согласно M. Brodie и S. Schachter, информативность рутинной ЭЭГ у взрослых не превышает 50% [154].

ЭЭГ с депривацией сна имеет те же преимущества, что и рутинная ЭЭГ, информативна у пациентов с ювенильными формами генетических (идиопатических) генерализованных эпилепсий [50], однако доставляет пациентам существенный дискомфорт и недостаточно информативна. Аргументами в необходимости проведения исследования ЭЭГ после депривации сна у пациентов с фокальными формами эпилепсии являются следующие: генетическая генерализованная эпилепсия может мимикрировать под ФЭ, что может привести к неправильному диагнозу; более простое и дешёвое исследование по сравнению с ночным ЭЭГ-видеомониторингом и амбулаторным ЭЭГ-мониторингом; возможность спровоцировать эпилептиформную активность у пациентов с ФЭ [26].

Недостатки рутинной ЭЭГ. Общими тенденциями при проведении рутинной ЭЭГ являются высокий процент невыявления эпилептиформной активности; выявление эпилептиформной активности находится

в диапазоне примерно 15–25%; не всегда обнаруживается эпилептиформная активность у пациентов, имеющих более частые приступы. По всей видимости, это связано со случайным характером обнаружения эпилептиформной активности при кратковременной записи ЭЭГ в условиях бодрствования пациента.

Выявляемость патологии в различных группах методом ночного ЭЭГ-мониторинга. При проведении ночного ЭЭГ-видеомониторинга у пациентов, имеющих приступы раз в год и реже (64 человека), патология не выявлена в 8 (12,5%) случаях; неэпилептические изменения имелись в 5 (7,81%) случаях; фокальная эпилептиформная активность — в 37 (57,81%) случаях; генерализованная эпилептиформная активность — в 14 (21,87%) случаях.

При проведении ночного ЭЭГ-видеомониторинга у пациентов, имеющих приступы несколько раз в год (69 человек), патология не выявлена в 11 (15,94%) случаях; неэпилептические изменения имелись в 2 (2,9%) случаях; фокальная эпилептиформная активность — в 28 (40,58%) случаях; генерализованная эпилептиформная активность — в 28 (40,58%) случаях.

При проведении ночного ЭЭГ-видеомониторинга у пациентов, имеющих приступы несколько раз в месяц (117 человек), патология не выявлена в 8 (6,84%) случаях; неэпилептические изменения имелись в 4 (3,42%) случаях; фокальная эпилептиформная активность — в 75 (64,1%) случаях; генерализованная эпилептиформная активность — в 30 (25,64%) случаях.

При проведении ночного ЭЭГ-видеомониторинга у пациентов, имеющих приступы ежедневно (45 человек), патология не выявлена в 4 (8,89%) случаях; неэпилептические изменения не были выявлены; фокальная эпилептиформная активность — в 22 (48,89%) случаях; генерализованная эпилептиформная активность — в 19 (42,22%) случаях.

Полученные данные указывают на то, что при ночном ЭЭГ-видеомониторинге также отсутствует корреляция между частотой приступов и выявлением эпилептиформной активности. Например, у пациентов, имеющих приступы 1 раз в год и реже, фокальная эпилептиформная активность выявляется чаще, чем у пациентов, имеющих приступы несколько раз в год. Данный вид активности чаще обнаруживается у пациентов, имеющих приступы несколько раз в месяц. Генерализованная эпилептиформная активность чаще обнаруживается у пациентов, имеющих приступы ежедневно.

Преимущества ночного ЭЭГ-видеомониторинга. Ночной ЭЭГ-видеомониторинг более информативен, чем рутинная ЭЭГ [13, 263] и яв-

ляется «золотым стандартом» для диагностики эпилептических приступов во время сна. ЭЭГ-видеомониторинг является безопасным и даёт важную клиническую информацию более чем у 80% пациентов [342]. По мнению некоторых авторов, в видеомониторинге ЭЭГ нуждается от 5 до 30% пациентов [247]. Данный метод позволяет установить взаимосвязь между клиническими признаками и электроэнцефалографическими данными [417]. Большая продолжительность непрерывной записи позволяет распознать специфические нарушения, которые не проявлялись в процессе менее продолжительной процедуры. Имеется большая вероятность выявления разрядов эпилептиформной активности. Охватываются все стадии сна — продолжительный период бодрствования, состояние дремоты, ночной сон и момент пробуждения. Эпилептиформная активность во время сна выявляется чаще, чем при бодрствовании, так как во сне угасает десинхронизирующее влияние коры головного мозга.

Сопоставляя эпилептиформную активность на ЭЭГ с зафиксированными на видео движениями пациента, врач может отличить эпилептические приступы от неэпилептических, выявить двигательные и иные артефакты [115, 583].

С помощью ночного ЭЭГ-видеомониторинга можно регистрировать миоклонические абсансы [47]. ЭЭГ-видеомониторинг позволяет дифференцировать «парасомнии» и эпилептические приступы [10, 28, 61].

Некоторые авторы считают умеренной надёжность ЭЭГ-видеомониторинга для диагностики психогенных неэпилептических припадков [114].

Недостатки ночного ЭЭГ-видеомониторинга. Недостатками являются длительность обследования (10 ч и более), очень высокая цена, недоступность во многих лечебных учреждениях, малое количество подготовленных специалистов. Некоторые авторы отмечают временное выпадение волос после длительного ЭЭГ-видеомониторинга у 2% обследованных пациентов [495]. ЭЭГ-видеомониторинг не всегда регистрирует эпилептическую активность в межприступный период [563]. Двигательные и миографические артефакты могут способствовать отсутствию иктальных ЭЭГ-паттернов в момент эпилептического приступа, скальповая ЭЭГ малоинформативна в интериктальный период [48]. Возможна неправильная интерпретация полученных результатов.

Преимущества длительного (от 2 до 6 ч) мониторинга ЭЭГ с регистрацией дневного сна являются проведение в комфортных амбулаторных и привычных пациенту условиях, большая информативность по сравнению с рутинной ЭЭГ. Недостатками являются большая цена, возможная необходимость прибегать к употреблению седативных средств,

не всем пациентам удаётся заснуть днём на несколько часов, при много-часовом исследовании утомительно долго находиться в изоляции.

Идеальным для проведения дневного мониторинга является тот случай, когда у пациента имеются приступы днём примерно в одно и то же время. ЭЭГ с депривацией сна и дневная ЭЭГ бесполезны для диагностики у пациентов с ночными эпилептическими приступами, не имевших дневных приступов [135].

Преимущества и недостатки суточного ЭЭГ-мониторинга. Суточный мониторинг ЭЭГ (холтеровское ЭЭГ-мониторирование) продолжительностью от 18 ч и более позволяет провести исследование в процессе повседневной жизнедеятельности пациента, учитывает воздействие естественных раздражителей [12]. Минусами являются очень высокая цена, длительное обследование. Суточный мониторинг ЭЭГ в домашних условиях может дополняться использованием видеозаписывающей аппаратуры. Однако приступы не всегда удаётся заснять, так как они могут быть краткими и видеокамера не успевает их зафиксировать [285].

Несмотря на то что длительный амбулаторный ЭЭГ-мониторинг дешевле ЭЭГ-видеомониторинга, он не позволяет соотнести данные ЭЭГ с двигательной активностью пациента, а также при его проведении часто возникают артефакты [11].

При многосуточном ЭЭГ-мониторировании выполняются ЭЭГ, ЭМГ, ЭКГ, регистрация экскурсии грудной клетки, брюшной стенки с одновременным ведением видеозаписи. Всё это позволяет осуществить полноценный мониторинг за состоянием пациента в домашних условиях. Среди недостатков — высокая цена, недоступность во многих лечебных учреждениях, малое количество подготовленных специалистов.

В некоторых случаях для постановки правильного диагноза недостаточно проведения многочисленных и продолжительных записей ЭЭГ. Необходимо отслеживать катамнез [35].

Скальпная ЭЭГ. Скальпная ЭЭГ даже в момент приступов может не выявлять эпилептогенные очаги в глубине полушарий. Здесь необходимо применение инвазивных электродов (сфеноидальных, назофарингеальных, внутримозговых и т.д.), используемых при проведении прехирургического обследования в случае неэффективности медикаментозной терапии [22].

Провокация приступов. Некоторые авторы предлагают с целью провокации приступов при проведении ЭЭГ-видеомониторинга за 1–4 недели в домашних условиях снижать дозировку применяемого антиэпилептического средства [686]. Некорректно назначенные противоэпилептические препараты также могут агgravировать приступы [25].

ЭЭГ-видеомониторинг, особенно проводимый с провокацией приступов, не является абсолютно безопасной процедурой. Пациенты подвергаются риску травматизации из-за увеличения частоты и/или интенсивности приступов или изменения типа приступов. Основными проблемами, с точки зрения безопасности, являются следующие: неконтролируемое поведение (иктальная и постиктальная агрессия, самоповреждающее поведение, психоз); травмы, связанные с припадками (падения, эпилептический статус); проблемы, связанные с применением электродов, особенно имплантированных. С целью профилактики этих явлений для некоторых пациентов используются специальные удерживающие средства, амортизирующие ковры либо наблюдающий персонал, а также соответствующие медикаменты для лечения психоза и «детские» комнаты [606].

ЭЭГ в отделениях интенсивной терапии. В отделениях интенсивной терапии некоторых клиник осуществляется непрерывный мониторинг ЭЭГ или ЭЭГ-видеомониторинг, что особенно актуально для обнаружения бессудорожного эпилептического статуса. Однако экспертная интерпретация ЭЭГ, необходимая в настоящее время для точной диагностики, часто отстаёт от записи в реальном времени на часы или даже больше. В большинстве больниц число пациентов группы риска в отделениях интенсивной терапии значительно превышает возможности имеющегося оборудования и персонала для проведения и интерпретации ЭЭГ. Подавляющее большинство пациентов в отделениях интенсивной терапии не проходят мониторинг ЭЭГ [678].

Для постановки правильного дифференциального диагноза, помимо ЭЭГ-видеомониторинга, необходимы тщательный сбор анамнеза, описания приступов очевидцами, неврологические, психиатрические и кардиологические обследования [521].

Развитие методов ЭЭГ-диагностики. В настоящее время созданы предпосылки для дальнейшего совершенствования методов диагностики. Новые цифровые технологии пришли на смену «бумажных ЭЭГ» [165]. Появились методы автоматизированной обработки ЭЭГ [369]. Для оценки функциональных связей и степени синхронизации региональной активности в коре головного мозга применяется когерентный анализ спектральных характеристик ЭЭГ¹. Для определения фокальных ЭЭГ-паттернов используются специальные компьютерные программы [555], для регистрации приступов — онлайн-ЭЭГ-мониторинг [593].

¹ Авакян Г.Н., Бадалян О.Л., Бурд С.Г., Ридер Ф.К., Воронина Т.А., Неробкова Л.Н. Спектральный и когерентный анализ пространственной организации биоэлектрической активности головного мозга у больных эпилепсией до и после лечения // Нейродиагностика и высокие биомедицинские технологии. — 2006. — № 2. — С. 91–96.

Полученные нами данные позволяют сделать следующие выводы.

1. Рутинная ЭЭГ, как и ночной ЭЭГ-видеомониторинг, не всегда выявляют эпилептиформную активность.
2. Вероятность обнаружения эпилептиформной активности выше при ночном ЭЭГ-видеомониторинге, чем при рутинной ЭЭГ, очевидно, вследствие того, что при нём большая продолжительность записи, а также производится запись во время ночного сна.
3. В связи со случайным характером обнаружения эпилептиформной активности при записи ЭЭГ, вероятность выявления эпилептиформной активности не имеет прямой корреляции с частотой приступов.
4. Вероятность обнаружения эпилептиформной активности зависит от формы эпилепсии.

Заключение. Современное состояние эпилептологии выдвигает повышенные требования к качеству диагностики. Чем сложнее исследование, тем выше требования к уровню эксперта. Идеальным вариантом является тот случай, когда лечащий врач, знакомый с историей болезни пациента, интерпретирует полученные данные. Это позволит отличить эпилептические приступы от неэпилептических.

Высокий процент невыявления патологии (41,42%) и нахождение только неэпилептических изменений (17,81%) при проведении рутинной ЭЭГ пациентам, заведомо страдающим эпилепсией, ставит под сомнение целесообразность её проведения, содержание штата специалистов, расходования материальных и финансовых ресурсов. Часто на основании некорректных заключений люди допускаются к работе в опасных профессиях. Экономический и моральный ущерб от крушения самолета, управляемого летчиком с эпилепсией, ошибочно допущенного к полетам на основании положительного заключения после проведения рутинной ЭЭГ, в миллионы раз превышает затраты на проведение ночного ЭЭГ-видеомониторинга. Разве можно доверять миноискателю, который обнаруживает только 40% мин, или парашюту, который раскрывается в 40% случаев?!

Нет необходимости проводить рутинную ЭЭГ, если врач, при отсутствии на ней эпилептиформной активности, всё равно направит пациента на ночной ЭЭГ-видеомониторинг. Необходимо постепенно замещать рутинную ЭЭГ ночным ЭЭГ-видеомониторингом.

Дальнейшие научные исследования не должны ограничиваться только изучением проявлений эпилептиформной активности на ЭЭГ. Необходим поиск её материального субстрата, возможно, даже на молекулярном уровне.

9.4. Нейровизуализация при эпилепсии

Нейровизуализация является одним из основных условий диагностики эпилепсии. Нейровизуализация — совокупность методов, основанных на различных физических свойствах, обеспечивающих неинвазивное получение послойных изображений тканей организма, в том числе и головного мозга. Существуют различные методы нейровизуализации: структурные — компьютерная томография (КТ), МРТ; и функциональные — протонная магнитная резонансная спектроскопия (H1-MPC), позитронная эмиссионная томография (ПЭТ), ОФЭКТ.

Всем больным эпилепсией показано проведение нейровизуализационного исследования хотя бы однократно на протяжении болезни. При дебюте ФЭ это исследование является неотложной мерой.

К настоящему времени, согласно рекомендациям Комиссии по нейровизуализации Международной противэпилептической лиги (1996), абсолютным показанием к проведению методов нейровизуализации являются любые эпилептические приступы, за исключением входящих в структуру заведомо генетических форм: детская абсансная эпилепсия (ДАЭ), доброкачественная миоклоническая эпилепсия раннего возраста, генетическая генерализованная эпилепсия с варибельным фенотипом, детская доброкачественная эпилепсия с центротемпоральными спайками (роландическая эпилепсия), кроме нетипичных форм указанных синдромов, сопряжённых с невропсихическим дефицитом [14].

Считается, что при чётко клинически очерченных эпилептических синдромах, имеющих характерную ЭЭГ и относящихся к генетическим формам эпилепсии (ДАЭ, ЮМЭ, роландическая эпилепсия), проведение рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) или МРТ необязательно. Однако исследование провести всё же следует, особенно при малейшем сомнении в диагнозе. Длительное персистирование приступов не является отводом от исследования, поскольку в таком случае можно пропустить, например, доброкачественные глиальные опухоли, на протяжении десятилетий проявляющиеся только эпилептическими приступами или протекающие субклинически.

Показаниями к неотложному проведению нейровизуализации у больных эпилепсией являются состояния, при которых эпилептический приступ может быть проявлением процессуального поражения головного мозга:

- впервые в жизни возникший эпилептический приступ, содержащий фокальные паттерны;

- очаговая неврологическая симптоматика, изменения когнитивных и психических функций в сочетании с приступами;
- возникновение приступа после ЧМТ, гипертонического криза, на фоне инфекционного заболевания;
- наличие онкологического заболевания в анамнезе;
- предшествующая терапия антикоагулянтами и эстроген-гестагенными препаратами;
- возраст старше 40 лет;
- нарастание выраженности имевшейся очаговой симптоматики;
- нарастание степени психических расстройств;
- появление нового типа эпилептических приступов;
- длительное постиктальное нарушение сознания.

Обнаружение морфологического дефекта головного мозга составляет основу для этиологического диагноза ФЭ, позволяя констатировать её структурную этиологию. Как правило, когда такой дефект обнаружить не удалось, можно говорить лишь об эпилепсии «неизвестной этиологии». Применение методов диагностики, обладающих более высокой, чем МРТ, разрешающей способностью, позволит перевести большинство неизвестной этиологии форм в разряд структурных. К сожалению, в настоящее время ситуация далека от идеальной: не менее половины всех случаев ФЭ являются неизвестной этиологии. Стандартные общедоступные методики МРТ-исследования имеют ограниченные возможности в обнаружении микродисгенезий и микроструктурных изменений головного мозга другого генеза, как предполагается — ведущих причин неизвестной этиологии фокальной эпилепсии. В ряде случаев эпилептогенные очаги могут быть МР-негативными как вследствие технических ограничений метода, так и вследствие неправильной трактовки обнаруженных изменений врачами [180]. Кроме того, обнаруженный структурный дефект, даже относящийся к «эпилептогенным», не всегда является причиной эпилепсии [91].

Структурные методы нейровизуализации. Методом выбора для исследования структуры мозга у больных эпилепсией является МРТ, позволяющая выявить изменения, недоступные для обнаружения при помощи РКТ. У четверти из числа обследованных пациентов при негативном результате РКТ-исследования локальные изменения в веществе головного мозга обнаруживаются при проведении МРТ.

Рентгеновская компьютерная томография имеет преимущество относительной доступности и невысокой стоимости. РКТ позволяет выявлять опухоли, ишемические и геморрагические очаги, абсцессы, артериовенозные мальформации, большие аномалии мозга.

В отличие от МРТ, рентгеновская компьютерная томография более чувствительна в отношении внутримозговых кальцификатов и повреждений костей черепа, но одновременно предоставляет недостаточно достоверную информацию о базальных, медиобазальных, перiorбитальных отделах мозга, а также о структурах задней черепной ямки, поскольку располагающиеся поблизости костные структуры создают обилие артефактов.

МРТ имеет существенно большую разрешающую способность, чем РКТ, позволяя получить более чёткое разграничение серого и белого вещества головного мозга и изоденсивных мозговому веществу патологических образований. Одновременно МР-изображения менее подвержены искажениям за счёт отображения костных образований и мягких тканей. Как сказано выше, МРТ является методом выбора при эпилепсии, поскольку позволяет визуализировать мелкие очаги повреждения в медиобазальных отделах, выявить атрофию гиппокампа, кортикальные дисплазии и аномалии нейрональной миграции и другие незначительной величины дефекты мозга, опухоли низкой плотности, очаги лейкоареоза и демиелинизации. Использование режима магнитно-резонансной ангиографии даёт возможности выявлять стенозы, окклюзии и аномалии сосудов мозга, артериовенозные мальформации и аневризмы.

Оптимальным является использование томографов с высокой разрешающей способностью, поскольку современные аппараты позволяют выполнять косые коронарные срезы с толщиной 1,5 мм и менее, необходимые, например, для детальной визуализации области гиппокампа, для дифференциации сосудистого поражения и энцефалита. Программа МРТ-исследования должна быть индивидуальной для каждого больного.

Как известно, одна из наиболее распространённых форм фокальной эпилепсии, составляющей до 40% всех форм эпилепсии детей и 60% всех форм эпилепсии у взрослых, — эпилепсия с локализацией эпилептогенного фокуса в амигдало-гиппокампальной зоне височной доли, которая в силу особенностей анатомио-функциональной организации по праву считается одной из наиболее эпилептогенных зон мозга. Преобладающей причиной поражения этой области по современным представлениям является атрофия и склероз завитка гиппокампа (аммонова рога) (рис. 9.1), выявление которых не всегда возможно даже при использовании МРТ и зачастую требует прицельного исследования и использования высокоразрешающих методов нейровизуализации.

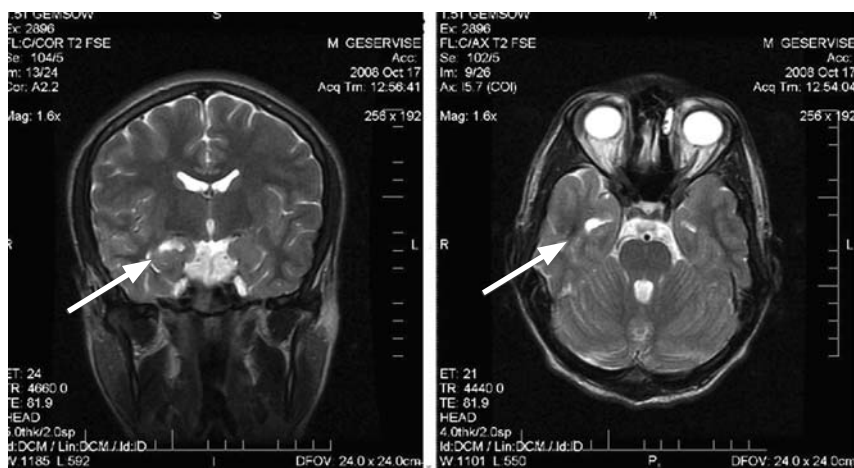


Рис. 9.1. Склероз гиппокампа справа. Стрелками указан очаг некроза в базальных ганлиях

Только в случае установления анатомо-электроклинической корреляции фокальные изменения, выявленные при РКТ или МРТ, могут указывать на этиологию эпилепсии. При отсутствии совпадения клинической картины приступа, локализации очага патологической ак-

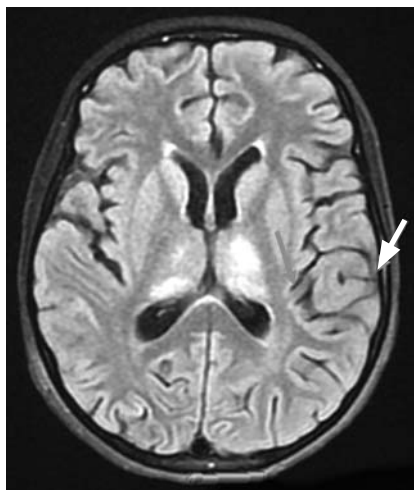


Рис. 9.2. Острая некротизирующая энцефалопатия детства (Acute necrotizing encephalopathy of childhood, ANEC). Стрелкой указан очаг некроза в базальных ганлиях

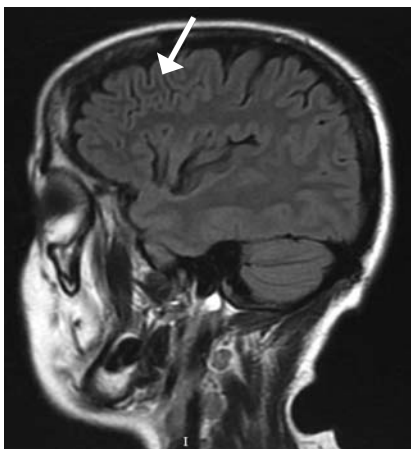


Рис. 9.3. Полимикрогирия. Стрелками указан очаг некроза в базальных ганлиях



Рис. 9.4. Энцефалит Расмуссена с тотальной левосторонней корковой атрофией, расширением переднего рога левого бокового желудочка и атрофией головки хвостатого ядра. Стрелкой указано расширение переднего рога левого бокового желудочка

тивности по данным ЭЭГ и очаговой патологии мозга последняя может оказаться случайной находкой.

При оценке взаимосвязи эпилепсии с выявленным структурным поражением следует учитывать закономерности распространения эпилептического возбуждения в ЦНС. Так, например, распространение возбуждения в переднем направлении из иктального фокуса, расположенного в затылочной коре, часто приводит к формированию лобной, реже — височной или теменной эпилепсии, содержащей как клинические, так и ЭЭГ-паттерны этих заболеваний. Иногда лишь длительный многодневный ЭЭГ-мониторинг позволяет обнаружить первичный иктальный фокус. Это обстоятельство важно учитывать при проведении предоперационной подготовки. К успешному исходу оперативного вмешательства при эпилепсии может привести только удаление первичного — иктального — очага эпилептогенеза. Примеры МРТ- и КТ-снимков пациентов со структурной эпилепсией представлены на рис. 9.2–9.7.

В проведённом нами исследовании [56] было установлено, что чаще всего встречались условно эпилептогенные структурные поражения (посттравматические кистозно-глиозные изменения, постинсультные ишемические очаги, постгеморрагические изменения, арахноидальные кисты, постинфекционные изменения, гипоксические повреждения у взрослых вследствие родов, оперативных вмешательств, опухоли, демиелинизирующие заболевания, сосудистые аномалии, токсические

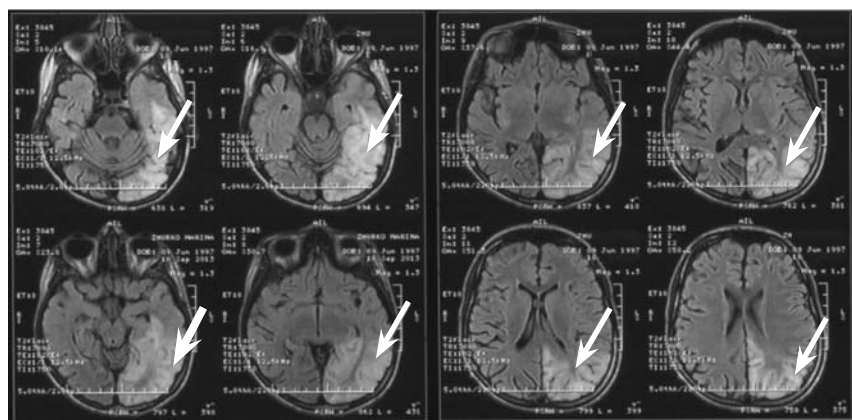


Рис. 9.5. Инфаркт височно-теменно-затылочной области левого полушария головного мозга у пациентки с MELAS-синдромом с осознаваемыми моторными фокальными приступами и билатеральными тонико-клоническими приступами с фокальным началом

лейкопатии) — 42,5%. Превалирующими в этой группе были посттравматические и постинсультные ишемические поражения (21,7%). Остальные условно эпилептогенные изменения имели меньший удельный вес.

Неэпилептогенные изменения (гидроцефалия, умеренно выраженные расширения желудочковой системы и базальных цистерн) встречались у 12,5% пациентов, что свидетельствует о необходимости

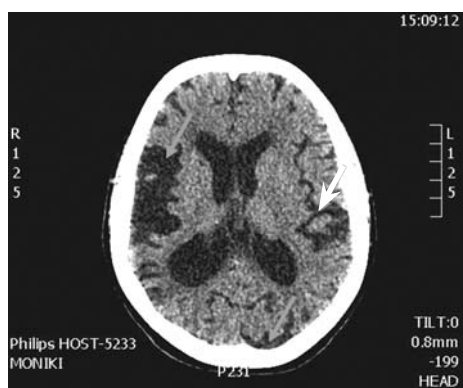


Рис. 9.6. РКТ головного мозга: постинсультные изменения вещества головного мозга у пациентки с антифосфолипидным синдромом с наличием фокальных приступов с нарушением сознания и билатеральных тонико-клонических приступов с фокальным началом

применения при дальнейшем диагностическом поиске морфологического субстрата патологии других высокотехнологических методов.

В то же время однозначно эпилептогенные структурные поражения (склероз гиппокампа, врождённые аномалии развития) были выявлены лишь у 11,7%. Полученные данные можно объяснить тем, что в данной работе анализировались не эпидемиологические данные, а исследовались данные пациентов, обратившихся за помощью к эпилептологу.

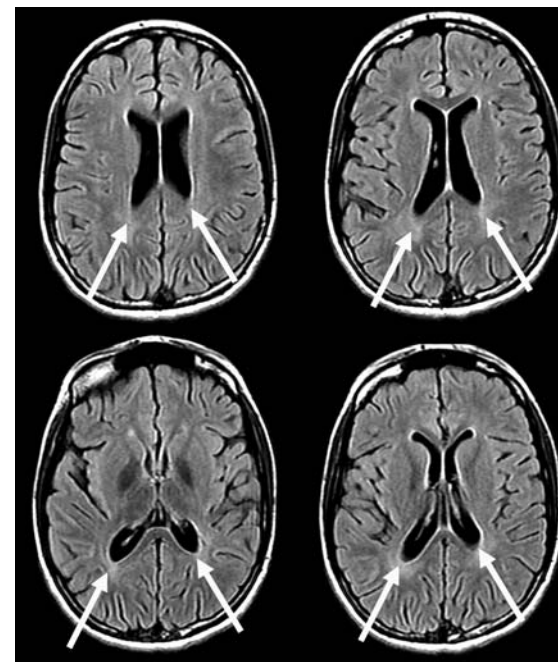


Рис. 9.7. Болезнь Ниманна–Пика типа С: диффузная церебральная атрофия, задержка миелинизации перивентрикулярного белого вещества задних отделов больших полушарий

Тем же самым, очевидно, можно объяснить относительно «низкий» процент перинатальной отягощённости — 15 (12,5%) человек, низкую частоту встречаемости фебрильных судорог в детстве — 7 (5,8%) человек, невысокую частоту семейной отягощённости по эпилепсии — 7 (5,8%) человек. Следует особо подчеркнуть, что у всех пациентов, включённых в исследование, собирался подробный анамнез, первичное обследование каждого пациента с детализированным интервью (в том числе содержащим повторяющиеся друг друга «проверочные» вопросы) длилось около 4 ч.

Полученные данные указывают на то, что МРТ имеет ограниченные возможности для выявления морфологической основы эпилептиформной активности.

Интересно отметить, что и ЭЭГ/ЭЭГ-видеомониторинг в обследованной когорте позволили выявить эпилептиформную активность лишь у 54% пациентов, а анатомо-электроклиническая корреляция (совпадение данных клиники, ЭЭГ и нейровизуализации) была констатирована лишь у 10 (8,3%) человек, что иллюстрирует технические

пределы используемых методов и собственно недостаточное понимание всех особенностей патогенеза эпилепсии на современном этапе развития науки.

При явной клинической картине резистентной фокальной эпилепсии и отсутствии находок на МРТ, помимо стандартного режима, необходимо применять эпилептологический протокол обследования высокого разрешения, с использованием более тонких срезов, дополнительных режимов усиления сигналов и обработки изображения [4]. С другой стороны, при катастрофических эпилепсиях патологические изменения на МРТ могут нарастать очень быстро. Например, первоначальные результаты сканирования могут быть нормальными, но на снимках, выполненных позже, может быть обнаружен очаговый отёк коры головного мозга с последующей генерализованной атрофией.

Функциональные методы нейровизуализации. В настоящее время активно внедряются функциональные методы нейровизуализации, (протонная магнитная резонансная спектроскопия (H1-MPC); двухфотонная эмиссионная компьютерная томография; однофотонная эмиссионная компьютерная томография), позволяющие изучить некоторые аспекты патогенеза эпилепсии у конкретного пациента [15]. При эпилепсии они, как правило, используются у больных с фармакорезистентными формами при подготовке к операции либо для уточнения зоны наложения интракраниальных инвазивных электродов. Однако использование данных методов ограничено их высокой стоимостью, сложностью производства радиофармпрепаратов и недостаточно накопленным опытом в трактовке результатов [5].

Позитронная эмиссионная томография, она же двухфотонная эмиссионная томография — радионуклидный томографический метод исследования внутренних органов человека. В основе этого метода лежит возможность при помощи специального детектирующего оборудования (ПЭТ-сканера) отслеживать распределение в организме биологически активных соединений, меченных позитрон-излучающими радиоизотопами.

ПЭТ применяется в случаях МР-негативной фокальной эпилепсии или при расхождении локализаций, полученных при МРТ и ВЭЭГ. Наиболее часто используемый изотоп при обследовании пациентов с эпилепсией — 18F-fluorodeoxyglucose (FDG), являющийся аналогом глюкозы и метаболизирующийся головным мозгом так же, как обычная глюкоза. ПЭТ с FDG оценивает изменение уровня радиоизотопа в ткани мозга. В межприступном периоде в области эпилептогенной зоны наблюдается гипометаболизм глюкозы, а во время приступа —

гиперметаболизм. ПЭТ проводится только в межприступный период для выявления участков гипометаболизма, указывающих на локализацию эпилептогенного очага. Следует учитывать, что при случайном возникновении приступа во время исследования результаты могут быть диаметрально противоположными, следовательно, во время исследования необходимо проведение непрерывного ЭЭГ-мониторинга. Также при использовании этого метода визуализируются достаточно «размытые» границы зоны поражения.

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (Single-photon emission computed tomography, SPECT) — разновидность эмиссионной томографии. В ОФЭКТ применяются радиофармпрепараты, меченные радиоизотопами, ядра которых при каждом акте радиоактивного распада испускают только один гамма-квант (фотон), в отличие от ПЭТ, в котором используются радиоизотопы, испускающие позитроны, которые в свою очередь при аннигиляции с электроном испускают два гамма-кванта, разлетающиеся в разные стороны вдоль одной прямой.

С помощью ОФЭКТ оценивается изменяющийся уровень перфузии крови в ткани мозга. В качестве меченых трейсеров, которые вводятся интравенно и в последующем накапливаются и удерживаются в течение нескольких часов в мелких сосудах, используются гамма-излучатели (99mTc-НМРАО или 99mTc-ECD). Радиоактивность индикатора измеряется и локализуется с помощью томографической гамма-камеры. Полученные изображения отражают уровень кровотока в различных областях головного мозга, имеющего место приблизительно через 10 секунд после введения индикатора. Регистрируется динамика церебрального кровотока в пределах эпилептогенной зоны, которая меняется в зависимости от уровня судорожной активности. Между приступами наблюдается «интериктальная гипоперфузия», во время приступа — «иктальная гиперперфузия». Мозговой кровоток в области эпилептогенного очага резко падает по окончании припадка («постиктальная гипоперфузия») на несколько минут, а затем возвращается к обычному уровню гипоперфузии, характерному для межприступного периода, который на 30–92% выше постиктального.

Результаты ОФЭКТ отражают состояние кровотока во время приступа (иктальная ОФЭКТ), что невозможно при проведении ПЭТ. Трейсер вводят во время приступа, а изображения могут быть получены даже через несколько часов после окончания припадка, но они будут отражать перфузию в головном мозге в момент инъекции. Это позволяет получать иктальные изображения, несмотря на выраженную двигательную активность во время эпилептического приступа.

Методика проведения ОФЭКТ включает в себя несколько обязательных этапов.

Иктальная ОФЭКТ — инъекция трейсера производится в течение первых секунд приступа (до 15 секунд, оптимально до 6 секунд). Это даёт возможность произвести оценку перфузии крови в мозге во время приступа. Обязательным условием является параллельная регистрация ВЭЭГ во время иктальной ОФЭКТ, проводимая с целью точной идентификации иктального периода. В случае введения изотопа сразу после окончания приступа или во время непродолжительного приступа, который закончится ранее чем через 10 секунд после инъекции, будут получены ошибочные результаты, отражающие резкое падение кровотока в эпилептогенной зоне, характерное для постиктального периода. Инъекция трейсера во время иктальной ОФЭКТ должна быть выполнена как можно раньше, при появлении первых признаков эпилептического приступа.

Интериктальная ОФЭКТ — инъекция трейсера производится в межприступный период. Между двумя инъекциями должно пройти не менее 1 суток для полной элиминации радиоизотопа. В результате оценивается уровень перфузии вне приступов.

Математическая обработка иктальных и интериктальных данных с целью обнаружения разницы уровня перфузии в исследуемом регионе с помощью специальной программы SISCOM (Subtraction Ictal SPECT Co-registered to MRI) позволяет с высокой точностью идентифицировать эпилептогенную зону.

Недостатком метода является ограничение по продолжительности приступов, которая должна быть не менее 10–15 секунд. К тому же при редких приступах невозможно постоянно держать пациента, обвешанного датчиками, в окружении дорогостоящей аппаратуры, и в компании медработника, держащего наготове оборудование для проведения инъекции изотопа.

Протонная магнитно-резонансная спектроскопия (ПМРС, или H1-MPC) позволяет получать информацию качественного и количественного характера о химической структуре исследуемых тканей.

Основными недостатками (помимо дороговизны и малодоступности) данного метода являются:

- проблематичность исследования тканей, расположенных близко к костным структурам, желудочковой системе;
- погрешность повторяемости результатов;
- отсутствие единого стандарта условий проведения МР-спектроскопии.

К сожалению, функциональные методы нейровизуализации мало доступны в России.

Заключение. В настоящее время благодаря совершенствованию диагностики всё больше форм эпилепсии «с неизвестной этиологией» переходят в разряд структурных, генетических.

Тем не менее не следует забывать о принципе «post hoc non est propter hoc» — не все структурные изменения, выявленные при нейровизуализации, являются причиной эпилепсии [91].

Нейровизуализация у пациентов с эпилепсией требует системного подхода и не может исчерпываться одним, пусть и высокоинформативным, методом [180].

Помимо дальнейшего совершенствования технических методов для диагностики эпилепсии необходим существенный прогресс в нашем понимании этиологии, патогенеза и особенностей клинического течения данного заболевания.

Глава 10

ПСИХОГЕННЫЕ НЕЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ПРИСТУПЫ И ДРУГИЕ НЕЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ПАРОКСИЗМАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА

История изучения различий между эпилептическими и психогенными неэпилептическими приступами. Психогенные неэпилептические приступы (ПНЭП) являются одним из самых неуловимых явлений в эпилептологии.

Уже в древнейших медицинских трактатах содержались сведения о том, что не все судорожные приступы у людей являются проявлением эпилепсии [288, 486, 722].

Наши научные «предки» имели чёткие представления о том, что является эпилепсией, а что не является. С давних времен и по настоящее время медицинские сочинения содержали и содержат инструкции, как отличить эпилептические приступы от неэпилептических. Например, в трудах W.R. Gowers (1963) содержится детальная клиническая характеристика неэпилептических приступов, которой могут позавидовать многие современные руководства [288].

Существенный прогресс в дифференциальной диагностике эпилептических и неэпилептических приступов наметился с конца 1960-х годов после внедрения в широкую клиническую практику ЭЭГ и ВЭЭГ, появление которого позволило существенно увеличить количество знаний о ПНЭП среди неврологов и эпилептологов. На основании изучения иктальной двигательной и электрической активности врачи с большей долей уверенности стали рассуждать об истинной этиологии того или иного пароксизма.

За последние два десятилетия возрос интерес к исследованиям и публикациям по ПНЭП. С 2000 г. по июнь 2019 г. в PubMed было

опубликовано 609 полноформатных научных оригинальных статей и 199 обзорных статей. С точки зрения континента, большинство статей были из Северной Америки и Европы (41,1% всех публикаций из Европы и 40,8% из Северной Америки; всего 833 статьи), за которыми следовали Азия (92 статьи), Океания (36 статей) и Южная Америка (31 публикация), в то время как только 0,9% статей (9 статей) были из Африки [621].

Стали проводиться многоцентровые международные кросс-культурные исследования [88, 265].

Определение и терминология. Неэпилептические приступы определены как преходящие, ограниченные во времени нарушения функций организма, которые имитируют эпилептические приступы, но не связаны с аномальными электрическими разрядами в мозге в интериктальный период [220].

Ранее для определения неэпилептических приступов наиболее часто использовался термин «псевдоприступы». Он вошёл в практику с 1960-х годов и активно применялся на протяжении последующих нескольких десятилетий.

Следует отметить, что за истекшие два столетия было предложено ещё несколько терминов. Например, в XIX в. Шарко использовал термин «истероэпилепсия» и предлагал для лечения подобных расстройств наложение компрессов на область яичников, что перекликалось с классической древнегреческой теорией о том, что «болезнь эта происходит от того, что матка блуждает по телу, а не находится на своём обычном месте в тазу». Также предлагались термины «неэпилептические приступы», «психогенные приступы» и «истерические приступы».

В последние годы наметилась тенденция к отказу от термина «псевдоприступы» в связи с тем, что он предполагает сознательную симуляцию приступов. В действительности сознательная симуляция эпилептических приступов, вопреки мнению многих клиницистов, встречается крайне редко [129]. Кроме того, термин «псевдоприступы» имеет пренебрежительный смысл и подразумевает, что данные эпизоды неинтересны и не требуют к себе серьёзного внимания. Интенсивная дискуссия по поводу уместности использования термина «приступы» в отношении психогенных пароксизмов продолжается до настоящего времени, так как далеко не все пациенты способны осознать разницу между психогенными и эпилептическими событиями и фиксируются на слове «приступы». В связи с этим был предложен термин «психогенные неэпилептические события». Термин «психогенные приступы» активно

используется в США и Западной Европе для обозначения неэпилептических приступов психогенной природы. Однако не всегда эксперты понимают под этим один и тот же спектр расстройств. Например, под термином «психогенные приступы» могут пониматься и эпилептические приступы, спровоцированные эмоциональными расстройствами [252]. Разногласий можно избежать, используя термины «неэпилептические психогенные приступы» и «психогенные приступы».

Не следует использовать термины «истерические приступы», «истерическая эпилепсия» и «истерические конвульсии». В настоящее время в психиатрии термин «истерия» уже не применяется в связи с его бессмысленностью, однако он используется в повседневной врачебной практике, с чем нельзя согласиться. Клиническая практика показывает, что истерией в большинстве случаев ошибочно называют конверсионные расстройства, однако не все виды неэпилептических приступов связаны с конверсионными расстройствами.

В ряде случаев используется термин «функциональные приступы», однако он неточен и имеет несколько значений. Например, эпилептические приступы, случившиеся с пациентом перед определёнными неприятными для него событиями и позволившие избежать их, также вполне резонно называются некоторыми исследователями «функциональными приступами». Термин «пароксизмальное соматоформное расстройство» также нельзя считать абсолютно удачным, так как он предполагает, что все неэпилептические приступы психогенной природы являются проявлением соматоформного расстройства, что не соответствует действительности. Таким образом, вышеуказанный термин может применяться в качестве названия одного из подвидов психогенных неэпилептических приступов.

В настоящее время, очевидно, наиболее корректным является термин «психогенные неэпилептические приступы», который, несмотря на ряд недостатков, иллюстрирует как причину, так и ключевые клинические проявления данного вида расстройств. Разумеется, обязанностью врача является разъяснение пациенту и членам его семьи смысла данного диагноза и указание на то, что термин «приступ» не является синонимом диагноза «эпилепсия».

Эпидемиология. Данные о заболеваемости и распространённости ПНЭП крайне ограничены и существенно варьируют, что связано с различными критериями отбора больных. Эпидемиологические данные, полученные при исследованиях в первичной медицинской сети и в специализированных эпилептологических центрах, будут существенно различаться.

Дебют ПНЭП чаще всего приходится на 3-е и 4-е десятилетия жизни. ПНЭП в основном встречаются у молодых, но они также описаны у всех возрастных категорий больных, включая детей и стариков [80, 86, 250]. Чаще данные приступы отмечаются у женщин. Они составляют от 60 до 75% всех пациентов [85, 119, 340].

Приблизительную оценку заболеваемости ПНЭП можно дать на основе работы J. Sander и соавт. (1990), которая основывалась на детальном изучении клинических особенностей приступов у пациентов, обратившихся к врачам общей практики. Согласно полученным данным, среди больных с предположительным диагнозом «эпилепсия» у 28% он не подтвердился, при этом 7% однозначно не имели эпилепсии, а у 21% даже после годичного катамнестического наблюдения окончательный диагноз оставался неясен [605].

Согласно данным крупного популяционного исследования, проведённого в Исландии, заболеваемость ПНЭП среди лиц старше 15 лет составила 1,4 на 100 тыс. по сравнению с 35 на 100 тыс. для эпилепсии [625].

В другом ретроспективном исследовании оценивалась заболеваемость ПНЭП с 1995 по 1998 гг. Средняя заболеваемость составила 3,03 на 100 тыс. с максимумом в 1998 г. (4,6 на 100 тыс.). Наиболее высокая заболеваемость (4,38 на 100 тыс.) была у лиц в возрасте 25–45 лет [649].

Распространённость ПНЭП среди пациентов, направленных в специализированные эпилептологические центры в связи с резистентными приступами, составляет от 10 до 40% [149, 385].

Данные о распространённости сочетания ПНЭП и эпилепсии также варьируют в зависимости от обследованной популяции. Например, по данным ВЭЭГ 1590 пациентов, обследованных в эпилептологическом центре университета Алабамы, у 514 (32,3%) были диагностированы ПНЭП и у 29 (5,3%) — сочетание ПНЭП и эпилепсии [473].

В другом исследовании длительный ВЭЭГ был проведён у 145 пациентов с резистентной височной эпилепсией в рамках прехирургического обследования, ПНЭП были диагностированы у 12 (8%) больных [324].

С другой стороны, исследование 329 пациентов с диагнозом ПНЭП, проведённое в Германии, позволило диагностировать изолированные ПНЭП лишь у 206 (62%) пациентов, у 123 (37%) отмечалось сочетание ПНЭП и эпилепсии [586].

На основании крупного обзора литературы R. Ramsay и соавт. (1993) заключают, что коморбидность эпилепсии и ПНЭП встречается нечасто с распространённостью от 4 до 10% в популяции больных эпилепсией [575].

Относительно более высокая распространённость ПНЭП выявляется при исследовании специфических популяций больных, например детей или лиц с задержкой умственного развития. Например, в исследовании, проведённом J. Neill и N. Alvarez (1986), у лиц с когнитивными нарушениями распространённость ПНЭП превышала 40% [510].

По данным P. Kotagal и соавт. (2002), 25% детей с ПНЭП также имели эпилепсию [401].

Высокая распространённость ПНЭП в двух вышеуказанных когортах больных не является чем-то необъяснимым: дети и пациенты с когнитивными расстройствами быстро понимают, что в том случае, если у них есть приступы, требования к ним со стороны окружающих существенно снижаются. Приступы у данных категорий больных часто происходят перед тяжелыми и неприятными событиями, которые они вольно или невольно стремятся избежать.

Согласно авторитетным данным E. Bowman (1999), пациенты с ПНЭП часто страдают от расстройств настроения (12–100%), тревоги (11–80%), расстройств личности (33–66%), неприступных конверсионных/соматоформных расстройств (20–100%) и неприступных диссоциативных расстройств (более 90%) [148]. Полученные данные были подтверждены и другими исследователями.

Согласно рекомендациям A. Asadi-Pooya и соавт. (2019) [84], пациентам необходимо вести дневник приступов, что позволит объективно оценивать их частоту и эффективность проводимого лечения.

Лечение ПНЭП требует определённых материальных затрат. Например, в Дании прямые и косвенные ежегодные расходы для лиц в возрасте ≥ 18 лет составляют 33 697 евро [364].

Более точное определение и чёткое руководство по стандартам для диагностики может повлиять на направление будущих исследований эпидемиологии ПНЭП. Необходимы хорошо продуманные проспективные популяционные исследования в различных частях мира, включая оценку предрасполагающих, провоцирующих и прочих факторов при межкультурных сопоставлениях [87].

Этиопатогенез. Причиной неэпилептических приступов являются различные органические и психические заболевания. Основные органические заболевания, мимикрирующие под эпилептические приступы, — конвульсивные синкопе, различные типы двигательных расстройств, нарушения сна, мигрень и многие др.

Клинические проявления. ПНЭП могут имитировать как судорожные, так и бессудорожные эпилептические приступы, происходить изолированно или объединяться в кластеры, и даже протекать в виде статуса.

Судорожные ПНЭП. При судорожных, или «судорогоподобных», ПНЭП *двигательные проявления* могут напоминать тонические, клонические или миоклонические судороги в туловище и/или конечностях. Классическими признаками ПНЭП считаются размашистые, вычурные движения конечностей (или всего тела), опистотонус, движения тазом и раскачивание головы в стороны. Однако подобные двигательные проявления могут встречаться и при ЭП, например, имеющих происхождение из лобных долей мозга. Например, J. Geiger и соавт. (2000) в своём исследовании установили, что движения тазом часто встречаются как при ПНЭП, так и при лобной эпилепсии [278].

Другим типичным признаком ПНЭП служат асинхронные или идущие в противофазе клонические судороги в конечностях (для ЭП характерны симметричные клонии). Однако со специфичностью данного феномена согласны не все исследователи. Отсутствие вовлечения мышц лица в массивные клонические судороги в конечностях также может указывать на ПНЭП. Члены семьи больного должны получить инструкции, какие двигательные проявления важны для дифференцировки приступов, и активно искать их.

Непроизвольное мочеиспускание и самоповреждения. Вопреки устойчивому мнению, во время ПНЭП пациенты нередко получают те или иные повреждения. Согласно данным M. Reuber и соавт. (2003), почти 60% больных с ПНЭП получали травмы во время приступов, у 32,3% было непроизвольное мочеиспускание, а у 31,5% прикус языка (в исследовании не были включены пациенты с сочетанием ПНЭП и ЭП) [587].

По данным разных авторов, непроизвольное мочеиспускание при ПНЭП отмечалось у 10–44% больных, при этом в ряде случаев наблюдалась также непроизвольная дефекация [457, 557, 587].

Также при ПНЭП часто встречаются ушибы и ссадины, полученные при падении, а также прикус языка (нередко сопровождающийся кровотечением). Прикус языка является «классической» находкой после тонико-клонических приступов, однако он может произойти и во время ФПНО, а также внезапных падений (как следствие падения). При ПНЭП прикус может быть как следствием падения, так и преднамеренного самоповреждения (причём необязательно в структуре «судорожного» ПНЭП). Локализация прикуса может нести важное диагностическое значение, но может и вводить в заблуждение. При тонико-клонических приступах прикус обычно локализуется на боковой поверхности языка (редко — на кончике) и является глубоким. Напротив, если прикус — результат падения, он обычно расположен на кончике языка. После ФПНО прикус также чаще располагается на

кончике, редко — на боковой поверхности языка или внутренней поверхности щеки. Серьёзные травмы и переломы костей также могут встречаться при ПНЭП, особенно у пациентов с тяжёлыми психическими расстройствами или попытками суицида в анамнезе.

Вокализация часто сопутствует «судорожным» ПНЭП, однако может встречаться и при других типах подобных расстройств. Если вокализация сопровождается плачем или рыданиями, диагноз ПНЭП наиболее вероятен. При «судорожных» ПНЭП вокализация обычно представляет собой крики и рыдания, часто сопровождающиеся более или менее понятной речью. Напротив, вокализация при типичных ЭП куда более примитивна и обычно представляет собой отдельные звуки или их сочетания. При ПНЭП вокализация обычно происходит в середине приступа, что совершенно не характерно для ЭП, для которых характерна вокализация в начале пароксизма.

Бессудорожные ПНЭП. Бессудорожные ПНЭП могут напоминать абсансы и/или ФПНО. Правильный диагноз без ВЭЭГ установить крайне затруднительно. Пациенты могут «застывать», как при абсансах или диалептических приступах, или совершать некие движения, как при аутомоторных приступах. Закрытые глаза и бурная реакция (в том числе и вербальная) на определённые стимулы при том, что пациент кажется «расслабленным» и «отключённым», — два классических признака, позволяющие заподозрить ПНЭП. Во время подобных пароксизмов пациенты, как правило, молчат, а также сопротивляются различным внешним воздействиям (например, попыткам открыть глаза). Впрочем, подобное поведение нередко наблюдается и при ФПНО.

Другие клинические проявления ПНЭП. Отключение сознания с внезапным падением, которое обычно происходит внезапно и неожиданно для пациента, — типичное проявление эпилепсии. Падение может быть следствием тонического напряжения мышц в первой фазе генерализованного тонико-клонического приступа или их внезапного расслабления в дебюте атонического приступа. В обоих случаях пациент обычно довольно быстро приходит в себя с минимальной постиктальной спутанностью (разумеется, если приступ был непродолжительным и больной не повредил голову во время падения). Отключение сознания с падением встречается также при лобных и височных фокальных приступах. В подобных случаях пациент обычно обмякает (впрочем, может наблюдаться и тоническое напряжение мышц), сознание, как правило, быстро восстанавливается. В случае если падение вялое и пациент довольно продолжительное время находится без сознания, эпилептический генез подобного события маловероятен.

Следует отметить, что диагностика ЭП, сопровождающихся падением, крайне сложна даже с помощью ВЭЭГ. В случае если пациент лежит в постели, никаких падений, разумеется, не видно, а если пациент стоит и внезапно падает, артефакты от падения не позволяют выявить наличие иктальной активности. Кроме того, следует учитывать возможность сложного генеза приступов: падение — результат эпилепсии, а последующее поведение пациента — ПНЭП. Подобные ситуации крайне затруднительно правильно диагностировать, однако клиническая практика подсказывает, что они не являются казуистической редкостью.

ПНЭП, протекающие под видом дрон-атак. Отключение сознания с падением может быть следствием огромного количества самых разнообразных заболеваний, в том числе и ПНЭП. В типичных случаях при возникновении угрожающих или неприятных ситуаций пациент закрывает глаза, оседает на пол и остаётся неподвижным в течение определённого времени (иногда — нескольких десятков минут и более). Как правило, больной лежит неподвижно и не реагирует на внешние раздражители, однако может наблюдаться пассивное сопротивление при попытках открыть глаза, изменить положение его тела и т.д. Затем пациент обычно быстро приходит в себя без постиктальной спутанности. По-видимому, подобная форма поведения характерна для детей, однако может персистировать и во взрослом возрасте.

Существуют данные, что подобное поведение — довольно распространённый способ избежать тягостных воспоминаний у взрослых с посттравматическим стрессовым расстройством, например возникшим после сексуального насилия в детстве. Некоторые пациенты, регулярно подвергавшиеся насилию, вырабатывают защитный механизм, лежа неподвижно в состоянии изменённого сознания или «расщепляя» сознание и наблюдая за происходящими событиями как будто со стороны. В дальнейшем подобный защитный механизм закрепляется в сознании и становится привычной моделью поведения во время угрожающих и/или неприятных событий, что ошибочно трактуется как эпилептические приступы.

Симуляция приступов, потери сознания, которая нередко сопровождается падением, встречается у лиц с соматоформным или симуляционным расстройством, а также у обыкновенных симулянтов. При симуляционном расстройстве (синдром госпитальной блохи, синдром кочующего пациента, синдром Мюнхгаузена) целью является взятие на себя роли больного; при сознательной симуляции — получение социальных и/или материальных выгод. Подобные нарушения могут

персистировать на протяжении длительного времени, дифференциальный диагноз всегда сложен, особенно если пациент во время «потери сознания» не сопротивляется пассивному открыванию глаз и не реагирует на внешние раздражители. Симуляционное расстройство служит способом привлечения к себе внимания и иногда наблюдается у медсестер и других работников системы здравоохранения.

Некоторые «профессиональные» пациенты перед приступом «утраты сознания» вводят себе инсулин, чтобы клиническая картина была более развернутой и убедительной.

Нестереотипность ПНЭП. На протяжении длительного времени считалось, что ПНЭП видоизменяются от случая к случаю, а стереотипность приступов — характерный признак ЭП. Однако в настоящее время необходимо констатировать, что если изменчивость приступов заставляет заподозрить ПНЭП, то их стереотипность отнюдь не исключает подобного диагноза. Согласно данным ряда исследований, ПНЭП мало изменяются от случая к случаю у 60–90% пациентов [227, 278, 300, 483]. Однако даже когда клинические проявления приступов стереотипны, ПНЭП отличаются от ЭП тем, что длительность пароксизмов может варьировать в больших пределах.

Гендерные особенности. По данным H.S. Tüge и соавт. (2019), существуют некоторые семиологические различия между полами в ПНЭП. У пациентов мужского пола латерализованная двигательная активность, опистотоническая осанка и тазовое толчковое движение были достоверно связаны с мужским полом; плач — с женским полом [682].

Продолжительность ПНЭП. В значительном числе случаев длительность ПНЭП существенно превышает длительность ЭП, что нередко приводит к ошибочной диагностике эпилептического статуса. Быстрое восстановление сознания после длительных судорожных или бессудорожных приступов должно наводить на подозрение о ПНЭП.

Бодрствование при ПНЭП. ПНЭП могут происходить только при бодрствовании, поэтому события, происходящие с пациентом во время сна (что подтверждено данными ЭЭГ), нельзя трактовать как ПНЭП. Следует подчеркнуть, что утверждения пациентов о том, что те или иные события «происходят во сне», не могут приниматься на веру врачом, если они не подтверждены данными ЭЭГ. То же самое можно сказать и об описаниях, данных родственниками или очевидцами: нередко приступы происходят у больных, которые «кажется, спят», но в действительности бодрствуют.

ПНЭП, имитирующие эпилептический статус. Одно из самых серьезных осложнений ПНЭП — имитация эпилептического статуса,

что ведёт за собой госпитализацию в отделение интенсивной терапии, парентеральное введение большого количества потенциально токсичных препаратов, интубацию и целый ряд других опасных и травматичных процедур. Например, M. Reuber и соавт. (2003) сообщают, что «псевдостатус» когда-либо происходил у 51% пациентов с ПНЭП, а 27,8% больных по этой же причине были госпитализированы в отделение интенсивной терапии [587].

Согласно данным S. Howell и соавт. (1989), 50% из поступивших в реанимацию больных с диагнозом «эпилептический статус» в действительности не имеют эпилепсии [341].

По данным некоторых исследователей, ПНЭП, имитирующие эпилептический статус, наиболее характерны для женщин с возникшим вследствие сексуального насилия посттравматическим стрессовым расстройством [128, 170].

Гипервентиляционные приступы, которые легко могут быть «продлены» на десятки минут и даже часы, часто наблюдаются у лиц с конверсионным или симуляционным расстройством (синдром Мюнхгаузена и т.д.). В связи с этим персонал отделений интенсивной терапии должен проводить тщательное физикальное и лабораторное обследование поступающих больных, чтобы отличить пациентов, нуждающихся в интубации, от тех, кто способен дышать самостоятельно. Важную информацию может дать исследование газов артериальной крови.

Эпилептические приступы, имитирующие ПНЭП. Всё больше врачей начинают интересоваться проблемой ПНЭП, что в ряде случаев ведёт к парадоксальной ситуации: ошибочному диагнозу ПНЭП у пациентов с эпилепсией. Частота диагностики ПНЭП у больных с истинной эпилепсией составляет 5–10%. ФПНО из глубинных отделов лобных долей нередко проявляются причудливыми автоматизмами, наводящими на подозрение о ПНЭП. Они включают ударные или педальирующие движения в ногах, молотящие или вращающие движения в конечностях или во всём теле, которые могут быть очень сильными и размашистыми, а также аффективно окрашенную вокализацию в виде громких криков или рыданий. Другими иктальными феноменами, ведущими к диагностической ошибке, могут послужить сохранность сознания, несмотря на тонические судороги во всём теле (что характерно для приступов из дополнительной сенсомоторной зоны), а также отсутствие постприступной спутанности.

Интересное исследование, посвящённое изучению сходства ЭП из дополнительной сенсомоторной зоны с ПНЭП, было проведено A. Kanner и соавт. в 1990 г. Согласно полученным данным, иктальные

феномены, напоминающие ПНЭП, были зарегистрированы в 82% всех приступов, зафиксированных у 91% всех пациентов с лобной эпилепсией [372]. Помимо атипичных клинических проявлений, вышеописанные приступы нередко характеризуются отсутствием иктальной эпилептиформной активности на скальпной ЭЭГ.

Обилие миографических и двигательных артефактов, нарушение контакта электродов с кожей головы также затрудняют регистрацию электрической активности мозга во время пароксизмов. Кроме того, скальпная ЭЭГ не всегда позволяет выявить очаги эпилептиформной активности в медиальных височных структурах или орбитофронтальной коре. В связи с этим неудивительно, что приступы, исходящие из вышеописанных участков коры мозга, нередко ошибочно трактуются как ПНЭП. Наличие слабовыраженной ритмичной тета-активности в парасагиттальных отведениях, заглушаемой миографическими и двигательными артефактами, было описано Н. Morris и соавт. (1988) во время атипичных комплексных парциальных приступов [496]. Для выявления подобной активности необходимо применение высокочастотного фильтра. Кроме того, наличие структурных аномалий в медиальных височных или орбитофронтальных отделах у больных с «ПНЭП» должно служить основанием для ревизии диагноза.

Существуют несколько признаков, позволяющих с большой степенью вероятности отличать лобные приступы от ПНЭП:

- лобные приступы, как правило, очень короткие (менее 30 секунд);
- проявления лобных приступов (в том числе и сложные автоматизмы), как правило, стереотипны;
- лобные приступы часто происходят во время сна, в то время как ПНЭП — только при бодрствовании;
- при лобных приступах из дополнительной сенсомоторной зоны часто наблюдается тоническое отведение верхних конечностей, что нехарактерно для ПНЭП.

Следует ещё раз подчеркнуть, что пациенты с ПНЭП могут говорить, что приступы происходят во время сна, однако при проведении ВЭЭГ становится заметно, что электрическая активность перед началом приступа соответствует активному бодрствованию. В связи с этим был предложен термин «предприступный псевдосон», обозначающий состояние бодрствования у пациентов с ПНЭП, которые со стороны кажутся спящими.

Коморбидность эпилепсии и ПНЭП. По данным разных исследований, коморбидность эпилепсии и ПНЭП составляет от < 10% до > 90% [211, 286, 371, 374, 375, 432, 461, 575].

Подобная разница в полученных результатах объясняется тем, что различные популяции больных были обследованы различными специалистами, которые далеко не во всех случаях могли быть абсолютно уверены в диагнозе ПНЭП. Однозначного ответа на вопрос, у скольких процентов пациентов со 100%-ным достоверным диагнозом эпилепсии имеются ПНЭП, не существует, однако это сочетание не является очень частым. Согласно мнению большинства ведущих экспертов, не более 5% больных с доказанной эпилепсией имеют ПНЭП. В разных исследованиях для диагностики ПНЭП использовались ЭЭГ-критерии (причём необязательно регистрация ЭЭГ приступа), клинические критерии, а также их сочетание. Кроме того, в ряде публикаций нет точной информации о том, идёт ли речь об активной эпилепсии или о её наличии в прошлом. В последнем случае процент сочетания эпилепсии и ПНЭП будет, безусловно, существенно выше.

В сложных диагностических случаях требуется отмена АЭП (после которой могут возобновиться эпилептические припадки). Если это произошло, врачу следует задуматься, кто перед ним: пациент с эпилепсией, у которого приступы связаны с отменой АЭП, или пациент с эпилепсией в анамнезе, психологически заинтересованный в персистировании приступов.

Согласно данным литературы, от 10 до 30% пациентов с доказанными ПНЭП в прошлом имели эпилептические приступы, в связи с этим отмена АЭП должна проводиться очень осторожно даже у лиц с заведомо неэпилептическими пароксизмами [374, 375]. Быстрая отмена АЭП может спровоцировать приступы даже у пациентов, никогда не имевших эпилепсии, что делает клиническую картину ещё более запутанной. Таким образом, если у пациента с неясным диагнозом имеются приступы двух и более видов, непохожие друг на друга, от 5 до 30% из них могут иметь сочетание ПНЭП и эпилепсии.

Психические заболевания, ассоциирующиеся с ПНЭП. Коморбидность психических расстройств и ПНЭП можно рассматривать как с точки зрения этиологии («Что является причиной ПНЭП?»), так и с точки зрения эпидемиологии («Какие психические заболевания ассоциируются с ПНЭП?»). Ответы на оба вопроса имеют огромное значение для изучения и разработки стратегии лечения ПНЭП. Данный вид расстройств не провоцируется каким-то одним психопатогенетическим процессом. В классификации психических заболеваний (DSM-IV) ПНЭП укладываются в рубрики конверсионных, соматоформных и диссоциативных расстройств, а также симуляционного расстройства и сознательной симуляции. У пациентов с ПНЭП в анамнезе часто

выявляются те или иные психологические стрессоры (физическое или сексуальное насилие, расставание с партнёром, стресс на работе, развод родителей).

Наличие структурных аномалий мозга не исключает диагноз ПНЭП, подобно тому, как наличие психических расстройств не исключает диагноза эпилепсии. В популяции больных эпилепсией очень высока распространённость целого ряда психических расстройств. Частота расстройств настроения, тревоги и депрессии существенно превышает популяционную как у пациентов с эпилепсией, так и у больных с ПНЭП. К сожалению, в ряде случаев неврологи не распознают коморбидные психические расстройства у своих пациентов.

Соматоформные расстройства. Соматоформные расстройства представляют собой группу заболеваний, при которых имеющиеся у пациента симптомы не имеют очевидной связи с тем или иным соматическим заболеванием, а обусловлены психологическими причинами. К данной рубрике не относится симуляционное расстройство или сознательное притворство. Основными типами соматоформных расстройств у больных с ПНЭП являются конверсионные и соматизированные расстройства.

Конверсионное расстройство. Критериями расстройства по DSM-IV являются один или более симптомов или утрата одной или более функций в подвластной сознанию двигательной и/или чувствительной системе, позволяющие предположить неврологическое или другое общесоматическое заболевание.

Вышеуказанные симптомы связаны с психологическими факторами, поскольку их появлению предшествуют конфликты или другие стрессоры. Симптомы не являются притворными или преднамеренно воспроизведёнными, как при сознательной симуляции или симуляционном расстройстве. Таким образом, диагноз конверсионного расстройства базируется не только на предположениях о том, что происходит в психике пациента, но и на видимых клинических проявлениях. Вышеуказанное определение было разработано с благородной целью — упростить диагностические критерии конверсионного расстройства, однако его следствием явилась разработка теории диссоциации и появления рубрики «диссоциативные расстройства» (однако целый ряд экспертов считают их лишь разновидностью конверсионных расстройств). Впрочем, в DSM-IV диссоциативные расстройства отнесены к другой рубрике и будут кратко рассмотрены ниже.

Следствием определения конверсионного расстройства явилось то, что данная нозология (в отличие от использовавшихся ранее тер-

минов «истерия» или «синдром Briquet») встречается практически исключительно у неврологических больных. Одним из самых ярких клинических проявления расстройства являются приступы. Значительная часть пациентов с ПНЭП соответствуют данной диагностической категории. И неврологи, и психиатры легко могут заподозрить конверсионное расстройство у больного, однако и те и другие испытывают дискомфорт от необходимости привнесения в свои рассуждения элементов «другой специальности».

Как уже отмечалось выше, для диагноза необходим тщательный сбор анамнеза, выявление видимых симптомов и психиатрическое обследование. Эмоциональные проблемы, лежащие в основе конверсионного расстройства, часто несложно выявить, особенно в начале заболевания. Однако многие пациенты с соматическими заболеваниями имеют коморбидные психологические проблемы, усугубляющие их тяжесть. Классическим примером являются пациенты с рассеянным склерозом, предъявляющие чрезмерные жалобы, чтобы «помочь» врачу поставить диагноз. Крайне важно выявить истинную взаимосвязь между психологическими проблемами и клиническими проявлениями, а не подталкивать больного к поиску такой взаимосвязи.

Соматизированное расстройство. Согласно определению, данному в DSM-IV, соматизированное расстройство представляет собой длительные, упорные и разнообразные жалобы, не имеющие доказанной нейроанатомической природы, не предъявляемые преднамеренно, персистирующие в течение длительного времени, которые послужили причиной многократных попыток обследования и лечения и привели к существенной социальной дезадаптации пациента. Некоторым пациентам с первоначальным диагнозом ПНЭП после тщательного сбора анамнеза и обследования устанавливают диагноз соматизированного расстройства. Необходимость детального обследования объясняется также и тем, что некоторые соматические и психические заболевания (например, заболевания соединительной ткани, депрессия) проявляются большим количеством соматических жалоб, которые могут быть ошибочно приняты за соматизированное расстройство.

Диссоциативное расстройство. Диссоциация — разрыв, разделение в норме интегрированных функций сознания, памяти, идентичности и восприятия. Клинически заболевание может проявляться как амнезия, фуга, деперсонализация или нарушение идентичности, что требует дифференциальной диагностики с эпилепсией. Действительно, деперсонализация, амнезия и фуги могут быть проявлением эпилептических приступов. Диссоциативную амнезию связывают с подавлением воспоминаний о пережитом в детстве сексуальном насилии.

Существуют данные, что некоторые виды ПНЭП («обмороки» и «ареактивные приступы») более часто встречаются у пациентов, переживших сексуальное насилие в детстве. В данном контексте «обмороки» трактуются как попытки избежать неприятных воспоминаний, а «ареактивные приступы» — как действия, обусловленные неприятными воспоминаниями («флэшбеки»). Некоторые исследователи считают диссоциацию основной причиной ПНЭП, что подтверждается более высокими оценками таких пациентов по «шкалам диссоциативного опыта» по сравнению с больными эпилепсией.

Симуляционное расстройство. Симуляционное расстройство — преднамеренно симулируемая болезнь, имитация которой не даёт пациенту никаких преимуществ за исключением принятия на себя роли больного. В отличие от сознательной симуляции, у пациента нет никаких социальных причин для симуляции болезни. Причиной данного заболевания являются психологические причины, при этом пациент отдаёт себе отчёт в собственном обмане. Больные нередко бывают очень изобретательны в имитации различных симптомов болезни, и категорически отвергают подозрения в симуляции. Симуляционное расстройство встречается у небольшого числа пациентов с ПНЭП. Приступы у данной когорты пациентов, как правило, очень похожи на «настоящие» эпилептические. Для большего правдоподобия многие пациенты наносят себе повреждения и нередко госпитализируются с «эпилептическим статусом». В некоторых литературных источниках подобное поведение получило название «синдром Мюнхгаузена». Диагноз подобного расстройства может представлять существенные трудности, и его не следует устанавливать без абсолютной уверенности. Необоснованный диагноз, базирующийся исключительно на необычном поведении пациента, может быть ошибкой.

Разновидностью симуляционного расстройства является синдром Мюнхгаузена *by proxy* (синдром Мюнхгаузена со слов), при котором признаки болезни имитируются у другого человека (в классическом варианте родители или лица, осуществляющие уход, имитируют симптомы болезни (например, приступов) у ребёнка). Таким образом, в роли жертвы выступает ребёнок, а симуляционное расстройство имеется у взрослого, который хочет, чтобы кто-то, зависящий от него, выступал в роли больного. У некоторых пациентов есть не только желание выставить зависимых от них людей в роли жертвы, но и предстать в образе «спасителя» этой жертвы.

К сожалению, подобные личностные особенности нередко встречаются у лиц, осуществляющих уход за больными, поэтому синдром

Мюнхгаузена *by proxy* чаще всего наблюдается у медсестер. Подобное поведение медперсонала может снижать эффективность лечения пациентов с «настоящими» соматическими заболеваниями.

Сознательная симуляция. Сознательная симуляция не является психическим заболеванием, её целью является получение той или иной выгоды. Классические причины — попытка избежать службы в армии или судебного преследования, а также желание социальных выплат. «Судорожные приступы» нередко входят в репертуар симулянтов. В случае социальных причин сознательной симуляции «приступы» имеют чёткую связь с внешними обстоятельствами и их обычно легко заподозрить. Однако если преследуемая пациентом цель не так очевидна, это может породить существенные трудности. В ряде случаев пациенты с эпилепсией, получающие социальные льготы и выплаты, заинтересованы в продолжении приступов, потому что выздоровление повлечёт за собой их отмену. Такие пациенты имитируют приступы для продолжения получения льгот.

Следует отметить, что различия между соматизированным, конверсионным, симуляционным расстройством и сознательной симуляцией весьма расплывчаты, и диагноз в немалой степени базируется на субъективном мнении врача. К сожалению, до настоящего времени не существует достоверных способов отличить осознанную заинтересованность больного в наличии у него приступов от бессознательной.

Расстройства настроения. Расстройства настроения часто встречаются у пациентов с эпилепсией. Как депрессия, так и гипомания у таких больных встречаются в существенно большем проценте случаев, чем в популяции. Распространённость расстройств настроения, в особенности депрессии, также высока и у пациентов с ПНЭП. Маловероятно, что депрессия служит причиной ПНЭП сама по себе, но она часто ассоциируется с психопатологическим поведением, например при конверсионных расстройствах. У ряда пациентов с ПНЭП депрессия может вызываться теми же причинами, что и сами приступы. Нарушения настроения нередко встречаются у больных с соматоформными расстройствами (часто протекающими параллельно с ПНЭП) и, очевидно, должны лечиться независимо от них.

Панические атаки, тревога. ПНЭП часто ассоциируются с паническим расстройством с или без агорафобии. Согласно определению, данному в DSM-IV, паническая атака — дискретный период интенсивного страха или дискомфорта, при которых в течение 10 минут возникают и достигают максимума 4 или более из перечисленных вегетативных симптомов: сердцебиение, тахикардия, потливость, дрожь,

одышка, ощущение удушья, боль в груди, тошнота, головокружение, ощущение пустоты в голове, ощущение приближающегося обморока, парестезии, изменения температуры, а также психические симптомы: дереализация, ощущение нереальности, ощущение деперсонализации, чувство отдаления от самого себя, страх потерять над собой контроль, страх сойти с ума и страх умереть.

Панические атаки нередко сопровождаются гипервентиляцией, которая может привести к изменению и даже потере сознания, что служит поводом для ошибочной диагностики эпилепсии [130]. Панические атаки в контексте агорафобии или специфической фобии также могут быть ошибочно приняты за эпилептические приступы [618]. Агорафобия и другие симптомы тревожных расстройств могут быть ошибочно приняты за эмоциональную реакцию на ошибочно диагностированные эпилептические приступы [277]. У пациентов с генерализованным тревожным расстройством может быть ошибочно установлен диагноз эпилепсии в случае, если клинические проявления тревоги у них напоминают аффективно окрашенные височные приступы [626]. Тревога также может сосуществовать с соматоформным расстройством, которое само по себе является причиной ПНЭП.

Панические расстройства, агорафобия, специфические фобии, а также тревожные расстройства могут встречаться и у пациентов с истинной эпилепсией, что порождает диагностические трудности [617]. Тревога часто сочетается с аффективными расстройствами, и далеко не всегда эти заболевания легко дифференцировать. Обе группы расстройств часто встречаются как у пациентов с ЭП, так и у больных с ПНЭП.

Посттравматическое стрессовое расстройство. У пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР), проявляющимся внезапными навязчивыми воспоминаниями (флэшбеками) или диссоциативными переживаниями, может быть ошибочно установлен диагноз эпилепсии в случае, если вышеописанные симптомы вызывают нарушения поведения [170]. Иногда ПТСР является следствием эпилептических приступов, перенесённых в пугающих и/или опасных для жизни ситуациях (например, судорожный приступ в ванне, из которой пациента выносили незнакомцы). Большая частота травм и насилия в анамнезе у пациентов с ПНЭП объясняет высокую распространённость ПТСР в данной популяции [147]. Существуют литературные данные, подтверждающие взаимосвязь травм или насилия в детстве с развитием ПНЭП с ПТСР [260].

По данным Ö. Uzun и соавт. (2019), детские травмы, ПТСР и алекситимия являются значимыми факторами риска развития ПНЭП у подростков [685].

Психозы. Некоторые пациенты с ПНЭП могут одновременно иметь расстройства психотического уровня, которые и являются истинной причиной приступов. Также психозы могут встречаться и у пациентов с эпилепсией; иногда психотические проявления (кататония, агрессия, двигательные автоматизмы) могут быть ошибочно приняты за эпилептические приступы.

Диагностика ПНЭП. Решение относительно того, эпилептические или неэпилептические приступы имеют место у пациента, базируется на различных клинических критериях и подтверждается данными ЭЭГ. Достоверность дифференциальной диагностики вышеуказанных типов приступов не может быть абсолютной, и лечащий врач должен осознавать возможность ошибочного диагноза. Кроме того, эпилептические и неэпилептические приступы могут сосуществовать у одного и того же пациента.

В настоящее время имеются дифференциально-диагностические таблицы для различения эпилептических и неэпилептических приступов. Несмотря на то что характерные для ПНЭП клинические проявления хорошо известны, не существует 100% достоверных признаков, позволяющих отнести то или иное пароксизмальное событие к ПНЭП или ЭП [731]. С учётом вышеизложенного, а также того, что у одного и того же пациента может быть несколько типов различных приступов, диагноз ПНЭП не может базироваться исключительно на клинических проявлениях (или их описании). Он должен быть подтвержден при помощи ЭЭГ и, при необходимости, методов функциональной нейровизуализации, например иктальной ОФЭКТ.

Таким образом, диагноз ПНЭП базируется на детально собранных данных анамнеза, приступных феноменах, данных электрофизиологического исследования и других инструментальных методик, но в то же время остаётся клиническим.

Использование одного-двух «типичных» феноменов для дифференциальной диагностики ПНЭП и ЭП зачастую приводит к диагностическим ошибкам. Некоторые клинические проявления, якобы типичные для ПНЭП, могут встречаться и при ЭП, о чём многие врачи, к сожалению, не знают, и это ведёт к парадоксальному результату: ошибочной диагностике ПНЭП у больных с эпилепсией.

Клиническая практика показывает, что ошибочная диагностика ПНЭП наиболее характерна для пациентов с фокальными приступами, имеющими происхождение из глубинных отделов лобных или теменных долей мозга. Также не следует забывать о возможности одновременного персистирования ЭП и ПНЭП у одного и того же пациента,

распространённость подобного сочетания составляет от 7 до 37% (в среднем от 10 до 20%) [117, 373].

Разумеется, что ошибочная трактовка ПНЭП как ЭП (и наоборот) ведёт к дорогостоящим и ненужным диагностическим процедурам и неправильному лечению, способному причинить вред здоровью. Согласно данным ряда авторитетных исследований, от 69 до 78% больных с ПНЭП когда-либо ошибочно получали АЭП, а более 30% госпитализировались в отделение интенсивной терапии с диагнозом «эпилептический статус» и получали парентеральные препараты, которые в ряде случаев вызывали дыхательные нарушения [117, 587].

В целом диагноз ПНЭП гораздо проще заподозрить у пациента с судорожными приступами. Если пароксизмы, описываемые больным, не сопровождаются судорогами, диагноз, как правило, невозможен без ВЭЭГ.

Диагностическое исследование при ПНЭП в первую очередь включает нейрофизиологические методики, позволяющие зафиксировать типичные пароксизмы и доказать отсутствие параллельных эпилептических приступов. Однако наличие доказанных ПНЭП не исключает наличия коморбидных неврологических заболеваний, в том числе эпилепсии. Например, у пациентов с ПНЭП ЧМТ в анамнезе имеются чаще, чем у больных с эпилепсией. После того как диагноз ПНЭП установлен, психологические причины, лежащие в основе заболевания, должны быть выявлены при помощи нейропсихологического и психиатрического обследования. Многие больные с ПНЭП имеют коморбидные психические заболевания, приступы у них нередко провоцируются эмоциональным стрессом, однако все вышеперечисленное часто наблюдается и при эпилепсии.

Таким образом, диагноз ПНЭП должен базироваться не на тех или иных особенностях приступов, а на всей доступной для клинициста информации. Это особенно актуально для пациентов с психологическими проблемами и/или психическими заболеваниями, у которых происходят приступы неясной этиологии. Например, многие пациенты с эпилепсией в прошлом переживали сексуальное насилие, и этот факт может оказывать влияние на их приступы.

Неврологическое обследование пациентов с подозрением на ПНЭП должно включать ВЭЭГ или амбулаторную ЭЭГ для регистрации электрической активности мозга во время типичных пароксизмов, а также нейровизуализацию (предпочтительно МРТ головного мозга) для исключения структурных изменений, которые могут быть причиной резидуальных или процессуальных неврологических расстройств. Па-

тологические находки в медиобазальных отделах лобных долей должны настораживать в отношении атипично протекающих ЭП, имитирующих ПНЭП. У некоторых пациентов с нетипичной клинической картиной помочь в дифференциальной диагностике ЭП и ПНЭП могут методики функциональной нейровизуализации, например иктальная ОФЭКТ.

ЭЭГ-диагностика ПНЭП заключается в регистрации типичных для пациента пароксизмов, которые не сопровождаются эпилептиформной активностью. Для того чтобы быть уверенным, что зафиксированный приступ — типичный для пациента, видеозапись следует показать членам семьи. Кроме того, их следует спросить, не было ли у пациента (сейчас или в прошлом) других видов приступов, помимо зафиксированных на ВЭЭГ. Полученные сведения важны для выявления коморбидной ПНЭП эпилепсии или наличия ЭП в прошлом, которые, возможно, прекратились после назначения АЭП. Последнее очень важно для принятия решения о прекращении приёма АЭП во время длительной ВЭЭГ.

Диагностическая значимость интериктальной эпилептиформной активности. Аномальная интериктальная ЭЭГ встречается у 23–50% пациентов с ПНЭП, самым частым видом нарушений является фокальное или диффузное замедление. В то же время интериктальная эпилептиформная активность, по данным разных исследователей, встречается у больных с ПНЭП в 35–50% случаев [117, 227, 586]. Наличие интериктальной эпилептиформной активности у пациентов с доказанными ПНЭП — основание подозревать у пациента либо сочетание ЭП и ПНЭП, либо наличие ЭП в прошлом. Как уже отмечалось выше, подобное сочетание отмечается у значительного числа пациентов с ПНЭП. По мнению О. Devinsky и соавт. (1996), у пациентов с сочетанием ЭП и ПНЭП семиология разных типов приступов имеет существенные отличия [227].

Регистрация ЭЭГ во время приступа. Отсутствие эпилептиформной активности на ЭЭГ в то время, как пациент не отвечает на внешние раздражители, в подавляющем большинстве случаев служит основанием для диагноза ПНЭП. Однако не менее 10% пациентов с ЭП не имеют иктальной активности на скальпной ЭЭГ во время приступов, особенно если последние имеют происхождение из медиальных отделов лобных, теменных и реже височных долей [372, 496, 612, 717, 731]. Кроме того, рутинная ЭЭГ не выявляет характерных изменений более чем в 75% осознаваемых ОФП — скальпные электроды позволяют выявить эпилептиформную активность только при синхронном возбуж-

дении коры площадью не менее 6 см² [228]. Таким образом, диагностика ПНЭП исключительно на основании ЭЭГ-данных может быть ложноположительной.

Наличие пароксизмальных событий, не сопровождающихся потерей сознания и характерными изменениями на ЭЭГ, должно настораживать клинициста как в отношении ПНЭП, так и ОФП. В случае если у пациентов с негативной картиной ЭЭГ имеются такие клинические проявления, как отсутствие ответа на внешние раздражители или причудливая двигательная активность, в первую очередь следует исключать комплексные парциальные приступы, имеющие происхождение из глубоких отделов лобных или теменных долей. Диагноз ПНЭП более вероятен у больных с приступами, непохожими на классические лобные приступы, если пароксизмальные события могут быть вызваны и/или остановлены при помощи внушения.

Во время длительной записи ВЭЭГ в стационарных условиях используются дополнительные электроды, позволяющие выявлять эпилептиформную активность, не представленную на скальпной ЭЭГ. Для регистрации электрической активности во время приступов, начинающихся в глубоких отделах височной доли и/или орбитофронтальной коре, используются орбитофронтальные и парасагиттальные электроды. Иктальный паттерн при таких приступах представляет собой ритмическую дельта-активность, представленную в парасагиттальных отделах. Сфеноидальные электроды, установленные под рентгеноскопическим контролем, способны выявлять даже слабовыраженную интериктальную и иктальную разрядную активность из медиальных височных структур.

Амбулаторное ЭЭГ-исследование. Обследование пациентов с ПНЭП в амбулаторных условиях позволяет существенно снизить материальные затраты. С этой целью применяется амбулаторный ВЭЭГ или амбулаторный мониторинг ЭЭГ.

Амбулаторный ЭЭГ-видеомониторинг становится всё более популярным методом для диагностики ПНЭП. Потенциальными кандидатами на обследование являются пациенты с ежедневными приступами. Например, в исследовании А. Al-Qudah и соавт. (1999) амбулаторный ВЭЭГ продолжительностью в среднем 3 ч был проведён 37 детям с ежедневными пароксизмальными событиями, характерные приступы были зафиксированы у 23 больных, из них у 11 данные ВЭЭГ позволили дифференцировать ЭП и ПНЭП [75]. В другое исследование были включены 50 пациентов с подозрением на ПНЭП. Всем был проведён амбулаторный ВЭЭГ с индукцией приступов введением физиологиче-

ского раствора. У 15 больных во время записи произошли спонтанные, а ещё у 15 — индуцированные приступы [131].

Существенным недостатком данного метода является то, что он может не выявить интериктальную эпилептиформную активность у пациентов с редкими ЭП или с эпилепсией в анамнезе. В случае проведения амбулаторного ВЭЭГ необходимо иметь исчерпывающие данные о пароксизмах, имеющих у пациента сейчас и происходивших в прошлом. Кроме того, в ряде случаев для установления корректного диагноза необходимо проведение ВЭЭГ в течение длительного времени.

Амбулаторный мониторинг ЭЭГ. Преимущество метода заключается в возможности длительной регистрации ЭЭГ у пациента, ведущего обычный для него образ жизни. Недостатки — высокая частота двигательных и миографических артефактов, маскирующих электрическую активность, а также отсутствие видеофиксации пароксизмальных событий, происходящих у пациента, что затрудняет их клиническую интерпретацию. Согласно мнению ряда исследователей, амбулаторный мониторинг ЭЭГ информативен для выявления эпилептических приступов. Однако пароксизмы, не сопровождающиеся эпилептиформной активностью на ЭЭГ, не обязательно являются неэпилептическими. По мере увеличения доступности ВЭЭГ-систем для домашнего применения, увеличения количества каналов записи, появления возможностей для переформатирования полученных цифровых данных, амбулаторные исследования смогут заменить стационарные в существенном проценте случаев.

Провокация ПНЭП. Использование различных способов провокации ПНЭП является крайне дискуссионной проблемой: во-первых, в связи с возможностью ложноположительного результата (провокация атипичных для пациента приступов или истинных ЭП); во-вторых — в связи с неэтичностью методов, использующих сознательный обман пациента. Большинство ведущих экспертов единодушны в том, что различные способы провокации действительно облегчают возникновение ПНЭП. Эффективность провокации ПНЭП варьирует от 37 до 91%, однако в большинстве исследований подчёркивается высокая частота развития ПНЭП в ответ на провокацию — от 77 до 84% [108, 195, 227, 417, 427, 627, 699].

Некоторые авторы сообщают о 100%-ной эффективности провокации ПНЭП, однако после воздействия провокатора не исключено и развитие истинных ЭП, что наблюдается, по данным ряда авторов, примерно у 10% пациентов [195, 227, 432, 550, 699]. Таким образом, развитие пароксизмального события в ответ на провокатор не является

однозначным критерием диагноза ПНЭП, для исключения возможности ложноположительного заключения проведение пробы должно сопровождаться регистрацией ЭЭГ.

В исследовании, проведённом J. Parra и соавт. (1998), из 100 пациентов, у которых проводился длительный ВЭЭГ, в 87 случаях произошли типичные приступы, причём у 82 — спонтанно, без провокации. Пациенты с ПНЭП во время проведения ВЭЭГ в течение 48 ч переносили типичные для них приступы в 96% случаев [550].

Согласно данным J. Slater и соавт. (1995), 75% пациентов с ПНЭП во время ВЭЭГ переносят спонтанные неспровоцированные приступы [627].

В клинической практике используется несколько основных способов индукции ПНЭП, базирующихся на применении плацебо. К сожалению, все они сопряжены с этическими проблемами, могут привести к потере доверия к врачу, а также вызвать неприятие пациентом диагноза «ПНЭП». Наиболее часто используется внутривенное введение физиологического раствора, при этом пациенту сообщают, что ему введён препарат, «провоцирующий приступы». В другой работе на шею больному наклеивали пропитанный спиртом пластырь, «вызывающий припадки». Для индукции приступов используются и стандартные функциональные пробы, использующиеся во время регистрации ЭЭГ: гипервентиляция и ритмическая фотостимуляция. Последний способ провокации представляется наиболее этическим, так как не содержит обмана и ничем не отличается от стандартного исследования.

Как уже отмечалось выше, обман пациента может вызвать его недоверие к врачу. Однако многие эксперты считают, что обман пациента во время введения ему плацебо — куда меньшее зло, чем установление ошибочного диагноза «эпилепсия», назначение неадекватного лечения и т.д.

Перспективным методом индукции ПНЭП является гипноз, однако применять его должны только опытные эксперты-психиатры.

Нейровизуализационные исследования

Магнитно-резонансная томография. Как уже отмечалось выше, пациенты с ПНЭП могут иметь неврологические симптомы, аномалии на ЭЭГ и на МРТ. Например, при обследовании 45 пациентов с ПНЭП у 43% были выявлены структурные аномалии на МРТ [373]. У данных пациентов выявленные обнаруженные изменения позволили выявить коморбидные неврологические заболевания, проявляющиеся характерной для них симптоматикой, однако они не были связаны с ПНЭП. В то же время выявление эпилептогенных структурных аномалий в глубинных отделах лобных или теменных долей — основание для ревизии диагноза ПНЭП.

В настоящее время активно используется функциональная МРТ [73].

Например, в исследовании A. Dienstag и соавт. (2019) при анализе функциональной МРТ у пациентов с ПНЭП выявлены нарушения функциональной связи между медиальной височной долей и сенсомоторной корой [229].

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография. Данный метод исследования может быть весьма информативен у пациентов с ЭП, напоминаящими ПНЭП (например, фокальные приступы из глубинных отделов лобной доли), в случае если радиофармпрепарат введён во время приступа (иктальная ОФЭКТ). При данном исследовании эпилептогенная зона выявляется как участок гиперперфузии. В то время как интериктальная ОФЭКТ не обладает существенной диагностической ценностью при эпилепсии, одновременное использование интериктальной и иктальной ОФЭКТ (SISCOM) повышает информативность последней. Негативные результаты иктальной ОФЭКТ или SISCOM не являются однозначным подтверждением диагноза ПНЭП, а позитивные — эпилепсии. Исследования небольших групп больных с ПНЭП при помощи иктальной и интериктальной ОФЭКТ выявляли латерализованные изменения перфузии в крайне редких случаях. Выявленные изменения не отличались при иктальных и интериктальных исследованиях.

Лабораторные тесты. Для дифференциальной диагностики ЭП и ПНЭП используется определение концентрации пролактина и креатинфосфокиназы (КФК) в сыворотке крови. Концентрация пролактина повышается через 10–20 минут после генерализованных тонико-клонических или ФПНО височных приступов. Для ОФП, лобных ФПНО и ПНЭП повышение уровня пролактина нехарактерно. Однако, по другим данным, повышение уровня пролактина регистрировалось и после ПНЭП. Уровень пролактина может повышаться и после синкопе.

Согласно заключению Американской академии неврологии, двукратное увеличение уровня пролактина через 20 минут после начала пароксизма может быть полезным дополнительным тестом для дифференциальной диагностики между генерализованными тонико-клоническими, ФПНО и ПНЭП. К сожалению, этот тест неинформативен при ЭП, похожих на ПНЭП в наибольшей степени — при лобных ФПНО.

Согласно данным E. Wyllie и соавт. (1985), повышение сывороточной концентрации КФК наблюдалось после 15% генерализованных тонико-клонических приступов, но не после сложных парциальных припадков или ПНЭП. Уровень КФК достигает максимальных значений между 18 и 24 ч после приступа [733]. Сравнение базовой концен-

трации КФК и её изменений через 18–24 ч после пароксизма может использоваться у амбулаторных больных.

Психологические тесты в диагностике ПНЭП. В дополнение к «золотому стандарту» диагностики ПНЭП — ВЭЭГ — некоторые клиницисты используют различные психологические тесты. Так, для выявления ПНЭП ряд исследователей применяли ВЭЭГ в сочетании с Миннесотским многофазным личностным опросником (ММРІ), однако его информативность и валидность в данном вопросе являются предметом дискуссии [370]. Согласно другим данным, усовершенствованная версия ММРІ — ММРІ-2 — была информативна для дифференциальной диагностики эпилепсии и ПНЭП в 92% случаев. Авторы также отметили, что опросник был чувствителен для выявления психопатологии у пациентов с эпилепсией, что является указанием на возможность наличия у них также и ПНЭП [224].

Персональный профиль у больных с ПНЭП характерен для лиц с конверсионными или соматоформными расстройствами.

Обширный литературный обзор, посвящённый нейропсихологическим тестам у пациентов с ЭП и ПНЭП, был проведён D. Cragar и соавт. (2002). Согласно полученным данным, достоверных различий между обеими группами в выполнении тестов на интеллект выявлено не было. Когнитивный дефицит был выявлен у пациентов как с ПНЭП, так и с ЭП по сравнению со здоровым контролем. Однако в целом пациенты с ПНЭП отличались более высоким результатом по данным нейропсихологического тестирования [203].

На Западе широко используются различные опросники, которые ещё не прошли адаптацию в России [695].

Гипноз. Более полувека для диагностики ПНЭП используется гипноз. В работе J. Куук и соавт. (1999) гипноз использовался для возвращения воспоминаний пациентам с психогенной амнезией, а также для восстановления памяти на события до или во время приступов (в случае, если это удавалось, приступы трактовались как неэпилептические). Метод продемонстрировал 100% специфичность и 85% чувствительность для диагностики ПНЭП [411].

Согласно данным J. Barry и соавт. (2000), применение гипноза позволяет надёжно отличать пациентов с ПНЭП и эпилепсией [104].

Лечение. Существует целый ряд барьеров на пути лечения, связанных с системой здравоохранения, клиницистами и пациентами, включая стигматизацию, плохое взаимодействие врача и пациента и двойственное отношение пациентов к диагностике и лечению ПНЭП. Эти препятствия часто приводят к некомплаентности [673].

Информирование пациента. При любом заболевании первым шагом к лечению является восприятие больным диагноза. Это особенно важно именно в случае с ПНЭП, где пациент должен осознать психогенную причину своих приступов. Нежелание ряда пациентов воспринимать свой диагноз может объясняться их страхом, что друзья или члены семьи сочтут их «сумасшедшими» или «симулянтами», желающими привлечь к себе внимание или избежать выполнения своих обязанностей. Также понимание истинной причины приступов важно для врачей, оказывающих неотложную помощь, которые нередко ошибочно ставят пациентам диагноз «эпилепсия» или «эпилептический статус» и проводят активное лечение, представляющее для пациентов куда большую угрозу, чем сами ПНЭП. Часто предъявление диагноза ПНЭП вызывает отторжение родственников и самого больного, последний к тому же отказывается от психиатрического лечения. До настоящего времени в среде экспертов не существует единого мнения о том, как лучше сообщать пациенту диагноз. На симпозиуме по ПНЭП, проведённом в мае 2005 г. под эгидой Американского общества по эпилепсии, были подняты следующие вопросы:

- должны ли приступы автоматически трактоваться как психогенные при отсутствии указаний на их органическую причину?
- должен ли диагноз ПНЭП озвучиваться неврологом или на беседе с пациентом должен присутствовать психиатр?

Универсальный протокол представления пациенту диагноза ПНЭП был разработан W. Shen и соавт. (1990) и с успехом применяется во многих эпилептологических центрах [622]. Этот протокол содержит 6 пунктов.

1. Просмотр видеозаписи приступов пациента совместно с членами семьи, чтобы быть уверенными, что речь идёт о типичных для пациента эпизодах.
2. Использование в беседе с больным и его родственниками «позитивных» терминов: «Ваши приступы не связаны с эпилепсией, и вы можете прекратить приём АЭП».
3. Подтверждение, что неэпилептическая природа приступов установлена, однако выявить их причину не всегда представляется возможным.
4. Пациенту следует сообщить, что такие эпизоды часто бывают обусловлены психогенными причинами: «Вас захлестывают неосознанные вами эмоции», поэтому ему показано обследование у психолога или психиатра (следует подчеркнуть, что наличие подобных приступов отнюдь не свидетельствует, что пациент «сумасшедший»).

5. Упоминание о том, что психогенные приступы часто происходят у людей, переживших сексуальное насилие.
6. Сообщение, что подобные приступы могут проходить самостоятельно, и, несмотря на их в определённой степени подсознательный характер, «пациент должен проявить сознательное добровольное усилие для их прекращения».

Использование данного алгоритма не должно быть автоматическим перечислением пунктов. Так, следует избегать однозначной верификации приступов как ПНЭП в отсутствие данных психиатрического и нейропсихологического обследования. В беседе с пациентом, сообщая ему, что приступы могут самостоятельно исчезнуть, после того как врач узнал, что они не являются эпилептическими по своей природе, не следует акцентировать внимание больного на необходимости сознательного добровольного прекращения приступов. Действительно, за исключением случаев сознательной симуляции (составляющих абсолютное меньшинство) пациенты, особенно в начале болезни, едва ли могут контролировать возникновение приступов. Таким образом, утверждение, что больной должен приложить сознательные добровольные усилия для прекращения приступов, может трактоваться как обвинение в симуляции, что вызывает отторжение у пациента и его родственников. По мнению многих экспертов, прекращение приступов в конечном итоге является не решением больного, а следствием адекватного лечения.

После вышеуказанных объяснений пациента целесообразно спросить, не думает ли он, что его приступы имеют психогенную природу (разумеется, если он не высказал такое предположение самостоятельно). Дальнейшая беседа, очевидно, должна строиться в зависимости от ответа, полученного от больного.

Если пациенты соглашаются, что их приступы могут носить психогенный характер, следует расспросить их о возможных причинах и психологических конфликтах, возможно лежащих в основе данных эпизодов, и убедить пройти детальное психиатрическое и нейропсихологическое обследование.

Если пациенты описывают пережитое в прошлом насилие или полученную психотравму, их следует спрашивать, как они «видели себя» во время описываемых событий. Клиническая практика показывает, что большинство пациентов не сохраняет фактических воспоминаний о травмирующей ситуации. Этот факт помогает объяснить пациенту суть процесса диссоциации: «когда люди сталкиваются с психотравмирующей ситуацией, их сознание, чтобы защититься, автоматически блокирует восприятие окружающего». Таким образом, после повтор-

ных психотравмирующих событий разум способен научиться автоматически «закрываться» даже в менее опасных ситуациях. Следует сказать, что для каждого больного имеется свой предел, после которого разум начинает «автоматически закрываться». Как правило, большинство пациентов, переживших в прошлом насилие, легко соглашаются с такими умозаключениями, что является началом терапевтического процесса. Следует подчеркнуть, что процесс диссоциации у таких пациентов, скорее всего, продолжится и далее, пока они, с помощью консультанта-психотерапевта, не выявят факторы, играющие роль провокаторов приступов (причём последние не обязательно должны быть стрессами или травмирующими событиями).

В случае если пациент категорически отвергает психогенную причину своих приступов, ему целесообразно рекомендовать полное психиатрическое и нейропсихологическое обследование «для их полного исключения». Следует подчеркнуть, что причина возникновения приступов лежит в области бессознательного, что объясняет неожиданность их возникновения для самого больного. Целесообразным является согласиться с пациентом, что приступы, возможно, и не являются психогенными, однако никакой другой причины их возникновения обнаружить пока не удаётся. Таким образом, необходимо психиатрическое и нейропсихологическое обследование, потому что «мы никогда ничего не найдем, если не будем искать, уж лучше окончательно исключить их психогенную природу».

Пациентов целесообразно оставить под наблюдением в клинике и предложить вести дневник, где они будут описывать все события, сопутствующие возникновению их приступов (разумеется, если эти приступы будут происходить). Не следует навязывать пациенту психогенную природу приступов, если он психологически не готов согласиться с данной точкой зрения. Клиническая практика показывает, что через некоторое время нахождения в клинике, когда пациентам постоянно напоминают о неэпилептической природе их приступов (а также об отсутствии каких-либо органических причин для их возникновения), большинство из них соглашается на психиатрическое лечение (если во время своего нахождения в клинике врачу удалось наладить с пациентом контакт и установить доверительные отношения). Кроме того, за время подобного наблюдения удаётся добиться и другой цели: осознания другими врачами того, что приступы у пациента не являются эпилептическими.

В ряде случаев пациенты абсолютно уверены в эпилептической или органической причине своих приступов. У таких пациентов, вероятнее

всего, следует подозревать симуляционное расстройство или сознательную симуляцию. Однако даже опытный клиницист может ошибиться в диагнозе. В связи с этим в подобных случаях следует стараться придерживаться «открытого мнения» и не фиксироваться на одном диагнозе. Следует совместно с пациентом и его родственниками подвергнуть ревизии диагноз и продемонстрировать на видео разницу между его приступами и настоящими эпилептическими припадками. Иногда ошибочный диагноз ПНЭП базируется на данных амбулаторного мониторинга ЭЭГ, в подобных случаях целесообразным будет проведение длительного ВЭЭГ в стационарных условиях (иногда требуется установление инвазивных сфеноидальных электродов).

В заключение следует подчеркнуть, что никогда не надо забывать о том, что прав может оказаться пациент, а не его лечащий врач, ибо пациент, несмотря на «бессознательную» причину своих приступов, знает себя лучше, чем кто бы то ни было.

Перед обсуждением конкретных аспектов лечения целесообразно остановиться на нескольких общих пунктах, которые надо всегда принимать во внимание при работе с пациентами, страдающими ПНЭП.

Во-первых, пациент и члены его семьи длительное время жили с диагнозом «эпилепсия». Когда после обследования у них диагностируют ПНЭП, они мгновенно превращаются из «неврологических» пациентов в «психиатрических». Это может быть тяжелым психологическим стрессом, особенно у пациентов, уже имеющих психические расстройства или живущих в неблагополучных семьях. Нередко больные реагируют на диагноз словами: «Вы говорите, что я сумасшедший?!» К сожалению, многие пациенты после озвучивания диагноза пропадают из поля зрения эпилептолога. Таким образом, презентация больному диагноза ПНЭП должна быть максимально тактичной и уважительной.

Неврологическое лечение. После того как диагноз ПНЭП установлен, миссия невролога не является полностью выполненной. Он должен оставаться доступным для пациента, особенно в случае возникновения новых жалоб или новых типов приступов. Кроме того, никогда нельзя полностью исключить ошибки в диагнозе ПНЭП (у пациента в действительности может быть эпилепсия или сочетание ПНЭП и эпилепсии). Невролог не должен «отсекать» пациента до того, как он попадет под наблюдение психиатра или психолога, в чьей компетенции невролог уверен. Наблюдение невролога также необходимо в процессе постепенной отмены АЭП у пациентов. Их резкая отмена, способная спровоцировать приступы даже у лиц без эпилепсии, категорически

недопустима. Резкий разрыв отношений между пациентом и его неврологом делает дальнейшую работу с больным куда более сложной.

ПНЭП чаще всего происходят уже в первые часы записи ВЭЭГ. Согласно данным J. Parra и соавт. (1998), более 96% пациентов с ПНЭП имели типичные приступы в первые 48 ч записи ВЭЭ [550]. В связи с этим пациентам целесообразно рекомендовать продолжить приём АЭП в прежних дозах в течение этих 2 дней, так как снижение дозы или отмена препаратов может спровоцировать ЭП у пациентов с сочетанием ПНЭП и эпилепсии. В случае если на фоне отмены АЭП произойдут ЭП, многие клиницисты начинают трактовать все пароксизмы, имеющиеся у пациента, как эпилептические, и необоснованно отвергают диагноз ПНЭП.

У больных с подозрением на ПНЭП не следует отменять бензодиазепины, так как их резкая отмена может спровоцировать как приступы, так и психические симптомы (тревогу, панические атаки), что ведёт к большому количеству ложнопозитивных и ложнонегативных заключений.

Снижение дозы или отмена АЭП может быть проведена у пациентов с подозрением на сочетание ПНЭП с ЭП. Подобная процедура имеет смысл и у больных с ПНЭП, у которых ВЭЭГ показывает наличие интериктальной эпилептиформной активности или имеются приступы, напоминающие эпилептические. Следует учитывать, что если ЭП предшествовали ПНЭП и прекратились на фоне приёма АЭП, отмена последних не обязательно спровоцирует ЭП во время проведения ВЭЭГ.

Ключевым для правильного лечения пациентов с ПНЭП является взаимодействие между неврологом, психиатром и психологом. Например, психиатры традиционно меньше доверяют данным ВЭЭГ по сравнению с неврологами, и междисциплинарное взаимодействие может помочь решить эту проблему [309].

Схема лечения ПНЭП включает установление диагноза эпилептологом при помощи ВЭЭГ, представление диагноза пациенту и его родственникам, составление списка причин, провоцирующих и поддерживающих приступы факторов, назначение антипсихотиков, отмену АЭП в случае изолированных ПНЭП или продолжение их приёма в случае сочетания ПНЭП и ЭП [413]. Несмотря на то что универсального протокола лечения ПНЭП не существует, взаимодействие неврологов, психиатров и психологов в рамках международных проблемных комиссий является самым перспективным способом разработки системы помощи таким больным [660].

Психиатрическое лечение. В идеале психиатр должен быть членом команды, которая с самого начала обследует пациента с ПНЭП, иметь опыт лечения ПНЭП, быть уверенным в неэпилептическом характере приступов, а также не чувствовать, что ему направляют тяжелого больного в надежде избавиться от него. В последнем случае многие пациенты остаются «медицинскими сиротами», и усилия, направленные на их обследование, пропадают впустую. Психиатрическое обследование пациента должно быть начато ещё до установления диагноза ПНЭП, чтобы личностные особенности, социальная адаптация и семейные взаимоотношения, наличие травм и насилия в анамнезе и другие факторы, лежащие в основе ПНЭП, были заранее установлены.

Фармакотерапия. Эффективность медикаментозного лечения ПНЭП всегда являлась предметом сомнений и дискуссий [111].

В диагностике и лечении пациентов с конверсионными расстройствами на протяжении многих десятилетий с успехом использовались барбитураты [415].

Исследования антидепрессантов при конверсионных расстройствах также продемонстрировали их некоторую эффективность [531, 696]. Однако серьёзные исследования эффективности психотропных препаратов при ПНЭП не проводились [413]. Стандартное психиатрическое лечение показано пациентам, имеющим помимо ПНЭП депрессию или психозы. Насколько антидепрессанты эффективны непосредственно при ПНЭП, остаётся неизвестным.

Другим методом лечения ПНЭП является лечение лежащих в их основе заболеваний (например, тревоги и депрессии), что теоретически должно привести к прекращению ПНЭП. В настоящее время проводится пилотное рандомизированное контролируемое исследование эффективности селективных ингибиторов обратного захвата серотонина для лечения тревоги и депрессии у пациентов с ПНЭП. В открытых исследованиях продемонстрирована способность бензодиазепинов подавлять ПНЭП [94]. Помимо фармакотерапии, пациент должен получать психологическую поддержку или психотерапию.

Другой важной проблемой в лечении ПНЭП, требующей особого внимания неврологов и психиатров, является роль АЭП. Во время постепенной отмены АЭП могут появиться новые психические симптомы (например, расстройства настроения при отмене карбамазепина или тревога при отмене бензодиазепинов). Согласно данным М. Ото и соавт. (2005), АЭП у пациентов с ПНЭП могут быть благополучно отменены после контрольной ВЭЭГ [538]. Тем не менее эта проблема остаётся крайне дискуссионной: с одной стороны, ряд АЭП обладает

позитивным психотропным эффектом, с другой — они неэффективны в подавлении ПНЭП, и их побочные эффекты могут ухудшить состояние пациентов [515].

В исследовании E. Jaramillo-Jimenez с соавт. отмечена более низкая частота применения противоэпилептических препаратов в группе только с ПНЭП по сравнению с группой с ПНЭП и эпилепсией [360]

Психотерапия. Психотерапия является экономически эффективным способом лечения [221].

Если психиатр не владеет методикой лично, он может работать в сотрудничестве с психотерапевтом или психологом. В работе R. Libbon и соавт. показана целесообразность создания многопрофильной клиники групповой терапии для лечения пациентов с ПНЭП [436].

Основные методики психотерапии представлены ниже.

Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), основным принципом которой является предотвращение «приступного поведения» и «награда» за нормальное (неприступное) поведение (оперантный контроль).

Рандомизированное контролируемое исследование КПТ при ПНЭП было основано на данных открытого исследования по КПТ, проведённого в Великобритании. Следует отметить, что когнитивно-поведенческие методики эффективны и при истинной эпилепсии. Это объясняет, почему пациенты с ПНЭП соглашались на проведение данной методики в условиях эпилептологического отделения — это позволяет им «сохранить лицо». Методика оперантного контроля в редких случаях может привести к резкому учащению приступов (с их последующим уменьшением или исчезновением). Это — благоприятный прогностический признак, однако он может привести к отказу от лечения в случае, если лечащий врач не осведомлен о такой возможности.

Для контроля над эпилептическими приступами существуют специальные поведенческие техники. Они основываются на контроле за тревогой: пациента учат чувствовать ранние признаки приближающегося приступа и применять методы, направленные на снижение «возбудимости» или когнитивные техники для подавления «негативных» мыслей и размышлений, ведущих к развитию припадков. После этого пациент перестаёт бояться приступов, так как понимает, что он теперь умеет их прерывать. Подобные методики наиболее эффективны при панических атаках и гипервентиляционных приступах, однако могут быть полезными и у ряда больных с соматоформными расстройствами.

Психотерапия в её классическом фрейдистском понимании (динамический психоанализ) в настоящее время играет лишь вспомогательную роль в лечении больных с ПНЭП. Исчерпывающее описание

методики и её эффективности при ПНЭП дано в книге D. Kalogjera-Sackellares и соавт. (2004) [370]. Однако доказать эффективность психодинамической психотерапии при помощи исследований практически невозможно, что объясняется большим субъективизмом данной методики.

Мотивационное интервью — это ориентированный на пациента стиль консультирования, который эффективен в улучшении приверженности к психотерапии среди пациентов с ПНЭП [673].

Семейная терапия. У пациентов с ПНЭП часто бывают проблемы во внутрисемейных отношениях. Терапевтическая работа с семьёй пациента чрезвычайно важна: даже если семейные проблемы не являются причиной ПНЭП, нередко внутрисемейные отношения подталкивают больного к его «роли». Чрезмерная тревожность членов семьи может стимулировать приступное поведение. Таким образом, лечение пациента в отрыве от его семейной ситуации нередко оказывается бессмысленным. К сожалению, эта область лечения ПНЭП остаётся недостаточно изученной до настоящего времени.

Другие методики лечения. У ряда больных с ПНЭП может быть эффективен гипноз. Очевидно, особенно эффективна данная методика у пациентов с конверсионными и диссоциативными расстройствами (в сочетании с другими методами лечения). Имеются сообщения об эффективности других психотерапевтических методик (ареактивное поведение, психообразование, психотерапия) у больных во время их «перевода» от невролога к психиатру.

ПНЭП и управление автомобилем. Согласно данным S. Benbadis и соавт. (2000), 49% неврологов накладывают на больных с ПНЭП такие же ограничения, как и на пациентов с эпилепсией [118]. Однако статистика свидетельствует, что количество автомобильных аварий с участием пациентов с ПНЭП не отличается от среднестатистических значений. Авторы заключают, что их данные не подтверждают необходимость запрета на управление автомобилем для такой категории больных. Согласно другому мнению, разрешение на управление автомобилем для пациентов, ставших свободными от ПНЭП, является мотивационным фактором для обращения за психиатрическим лечением. Очевидно, что решение о возможности управления автомобилем в подобных случаях должно приниматься индивидуально.

Прогноз при ПНЭП. Прогноз при ПНЭП зависит от личности пациента и коморбидных психических расстройств. Согласно данным A. Kanner и соавт. (1999), факторами риска упорного персистирования ПНЭП являются нарушения настроения, перенесённое в анамнезе на-

силе, а также личностные расстройства [373]. Авторы другого исследования заключают, что краткосрочный прогноз при ПНЭП обычно благоприятный, однако, когда пациенты возвращаются к обычной жизни в социуме, часто наступает рецидив приступов [127, 128]. Кроме того, многие пациенты продолжают иметь ПНЭП даже во время стационарного лечения [64].

Катамнез у 51 больного с ПНЭП, верифицированными при помощи ВЭЭГ, был отслежен T. Walczak и соавт. (1995) на протяжении 12–22 месяцев (в среднем 15 месяцев). Учётными признаками были частота ПНЭП за последние 6 месяцев, использование АЭП, профессиональный статус и участие в психотерапевтическом лечении. На момент завершения исследования ПНЭП прекратились у 18 (35%) пациентов, сократились более чем на 80% у 21 (41%), сократились менее чем на 80% у 12 (24%). Не принимали АЭП 33 (65%) пациента. Профессиональный статус улучшился у 20% и не изменился у 75% обследованных. В целом 29 (57%) пациентов сочли, что их состояние улучшилось, а 15 (29%) — что не изменилось или ухудшилось. Персистирование ПНЭП на момент завершения исследования достоверно ассоциировалось с высокой продолжительностью приступов до установления диагноза и коморбидными психическими заболеваниями. Пол пациентов, наличие у них ЭП или участие в психотерапевтическом лечении не влияли на прогноз [698].

Ряд исследователей сообщают, что у части больных с ПНЭП приступы полностью прекращаются без всяких терапевтических вмешательств или процедур после того, как они узнают свой диагноз. Например, в одном из исследований 18 из 22 пациентов с ПНЭП прекратили свои приступы в течение 24 ч после того, как их приступы были классифицированы и подтверждены данными ВЭЭГ [251]. С другой стороны, по результатам годового катамнеза, у 87% таких пациентов ПНЭП рецидивируют и наблюдаются на постоянной основе [714].

В исследовании, проведённом A. Kanner и соавт. (1999), 13 из 45 (29%) пациентов избавились от ПНЭП после ознакомления с диагнозом и не имели приступов в течение 6-месячного катамнестического наблюдения [373]. К сожалению, согласно данным большинства исследований, лишь около трети пациентов становятся свободными от ПНЭП в течение 1–5 лет после установления диагноза [587]. Многолетние катамнестические исследования сообщают неутешительные данные. Так, A. Krumholz и E. Niedermeyer (1983) оценили исход ПНЭП у 41 пациента, выписанного из госпиталя Джона Хопкинса, на основании более чем 5-летнего наблюдения. Согласно полученным данным, на момент

завершения исследования коморбидные органические неврологические расстройства выявлялись у 18 (44%), а умственная отсталость — у 17%. ЭП были выявлены в 37% случаев, а эпилептиформная активность на ЭЭГ — в 38%. ПНЭП персистировали у 56% пациентов, их наличие ассоциировалось с психосоциальными проблемами [404].

С другой стороны, дети и подростки отличаются куда более благоприятным прогнозом в отношении ПНЭП, чем взрослые. В исследовании, проведенном E. Wyllie и соавт. (1991), было выполнено сравнение исходов у 18 детей и подростков (возраст от 8 до 18 лет, в среднем 14,5 лет) и 20 взрослых (возраст от 25 до 56 лет, в среднем 34 года), у которых ПНЭП были объективизированы при помощи ВЭЭГ. Исход через 1, 2 и 3 года после установления диагноза был достоверно лучше у детей и подростков (73, 75 и 81% ремиссии соответственно), чем у взрослых (25, 25 и 40% ремиссии соответственно) [732].

Понимание влияния психиатрических и нейропсихологических проблем на исход ПНЭП является ключевым для разработки стратегии лечения. Неврологические и психиатрические предикторы исхода у больных с ПНЭП были исследованы у 45 пациентов через 1 и 6 месяцев после установления диагноза [373]. По результатам исследования больные были разделены на 3 группы: в первую вошли 20 пациентов с непрерывно персистирующими ПНЭП, во вторую — 12 с временным прекращением приступов с последующим рецидивом и в третью — 13 больных, у которых приступы прекратились после установления диагноза.

Среди пациентов первой группы достоверно чаще встречались такие факторы, как пережитое в прошлом насилие (физическое, эмоциональное, сексуальное или смешанное), эпизоды большой депрессии, личностные расстройства и диссоциативные расстройства (не проявляющиеся ПНЭП). С учётом высокой частоты перенесённого насилия в анамнезе логично предположить, что ПНЭП являются проявлением процесса диссоциации. Это подтверждается и высокой распространённостью диссоциативных расстройств, которые предшествовали развитию ПНЭП и имели другие клинические проявления. Таким образом, неудивительно, что пациенты из первой группы отличались упорным течением приступов, ведь информирование их о том, что они не имеют эпилепсии, не было для них принципиально важным. Действительно, до тех пор, пока ПНЭП у данной категории больных являются проявлением «диссоциативного состояния» и они не нашли других способов реагировать на стресс, вероятность персистирования приступов остаётся очень высокой. Даже информирование пациентов о том, что приступы у них являются проявлением процесса диссоциации, не обя-

зательно приведёт к их прекращению. В подтверждение данного факта следует отметить, что 17 из 20 пациентов из вышеописанной группы с готовностью приняли информацию о психогенной причине их приступов и согласились признать их проявлением процесса диссоциации.

Как уже отмечалось выше, у 12 человек, отнесённых ко второй группе, после верификации диагноза при помощи ВЭЭГ произошло временное прекращение приступов как минимум на 3 месяца. Основной отличительной особенностью пациентов данной группы было отрицание у себя каких бы то ни было психологических проблем или психических заболеваний — 8 из 12 пациентов отказались от предложенного им психиатрического лечения. Тем не менее все пациенты признали психогенную причину их приступов. Кроме того, больные из данной группы отличались большей частотой возникновения новых соматических жалоб после установления им диагноза ПНЭП. Можно заключить, что в данном случае ПНЭП были проявлением соматоформных/конверсионных расстройств, в отличие от пациентов из первой группы, имеющих диссоциативные расстройства.

Тринадцать пациентов из третьей группы наиболее противоречивы с психиатрической точки зрения. У большинства из них имелись психические расстройства лёгкой степени, а у 5 из 13 детальное психиатрическое и нейропсихологическое обследование не выявило вообще никакой патологии. У этих пациентов никакого психиатрического лечения не проводилось, они лишь посещали клинику для динамического наблюдения. В остальных случаях лечение было назначено в соответствии с выявленным психическим расстройством. Один из пациентов отказался от психиатрического лечения, тем не менее ПНЭП у него не повторялись. Полученные данные дают клиницистам богатую пищу для размышления. Очевидно, что нейропсихологический профиль пациентов третьей группы имеет существенные отличия от больных второй группы, у которых произошёл рецидив приступов. В свою очередь, рецидив приступов у пациентов второй группы иллюстрирует многообразие психопатогенетических механизмов развития ПНЭП. Наличие психических отклонений, выявленное при углубленном обследовании, может быть предиктором рецидива ПНЭП.

По данным A. Asadi-Pooya (2017), ожидается, что менее чем у 40% взрослых с ПНЭП в течение 5 лет после постановки диагноза не будет приступов [89].

Собственное исследование

Материалы и методы. Были обследованы 1100 больных, обратившихся за специализированной помощью к эпилептологу с направитель-

ным диагнозом «эпилепсия»: 536 мужчин и 564 женщины в возрасте от 18 до 83 лет. Возраст дебюта заболевания варьировал от первых дней жизни до 68 лет, длительность активной эпилепсии — от 1 до 44 лет. Обследование включало клинический и неврологический осмотр, рутинную ЭЭГ и/или ВЭЭГ, МРТ головного мозга, лабораторные анализы. Катамнез сроком от 6 месяцев до 8 лет (в среднем 3 года) был отслежен у 744 больных. Тестирование с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) было проведено 468 пациентам. Всем больным была назначена впервые или подвергнута коррекции текущая терапия, в том числе включающая АЭП. Эффективность лечения оценивалась на основании дневников приступов, самостоятельно заполняемых больными. Ремиссию констатировали при полном отсутствии приступов за всё время катамнестического наблюдения, улучшение — при снижении частоты приступов на 50% и более, в остальных случаях терапия расценивалась как неэффективная.

Результаты. После завершения инструментального обследования эпилептиформная активность была выявлена у 49,7% обследованных, в том числе региональная у 30,1% и диффузная у 19,6%. Ночной ЭЭГ-видеомониторинг отличался существенно большей информативностью по сравнению с рутинной ЭЭГ: эпилептиформная активность была выявлена у 175 пациентов из 192 (91,1%). Очевидно, это связано с тем, что на исследование направлялись в основном пациенты с клинически достоверным диагнозом эпилепсии и частыми приступами.

Аномальная интериктальная ЭЭГ отмечена у 23–50% пациентов с ПНЭП, самым частым видом нарушений при этом является фокальное или диффузное замедление.

Нейровизуализация не выявила отклонений от нормы в 46,9% случаев, неэпилептогенные изменения выявлялись в 19,1%, условно эпилептогенные — в 29,8%, эпилептогенные — в 5,2%.

Среди пациентов, подвергнутых тестированию с использованием шкалы HADS, субсиндромальная тревога/депрессия (8–10 баллов по шкале HADS) была выявлена в 20,3 и 14,1% случаев соответственно; выраженная (11 и более баллов по шкале HADS) — в 19,6 и 13% соответственно.

После завершения обследования единственный эпилептический приступ был диагностирован у 1,2% обследованных, генетические формы эпилепсии — у 13,7%, неизвестной этиологии — 41,7%, структурные — у 33,6%, неэпилептические приступы (любой этиологии) — у 9,8%. У пациентов с подтвержденным диагнозом эпилепсии и отслеженным катамнезом после назначения/коррекции терапии АЭП

ремиссия была достигнута в 42,4% случаев, улучшение — в 25,7%, отсутствие эффекта было констатировано у 31,9% пациентов.

ПНЭП были диагностированы у 68 пациентов, при этом у 23 (33,8%) из них они сочетались с эпилепсией (активно текущей или имевшей место в прошлом). На момент обращения за помощью АЭП получали 37 пациентов из 68 (54,4%).

В нашем исследовании катамнез был отслежен лишь у 20 пациентов с сочетанием ПНЭП и эпилепсии. На момент завершения исследования полностью свободными от всех типов приступов были 6 (30%), улучшение было констатировано у 10 (50%), отсутствие эффекта — у 4 (20%). У всех пациентов с продолжающимися приступами отмечалось сочетание эпилептических приступов с ПНЭП.

Заключение. «Золотым стандартом» диагностики ПНЭП является их объективизация с помощью ВЭЭГ. Необходимыми условиями верного диагноза являются тщательный сбор анамнеза, детальное неврологическое, психиатрическое и нейропсихологическое обследование, консультации с родственниками пациента, включающие совместный просмотр видеозаписей различных типов приступов, имеющихся у пациента.

Наиболее адекватным терапевтическим алгоритмом при ПНЭП является отмена АЭП, устранение психологических факторов, лежащих в основе приступов, психотерапия, а также назначение анксиолитиков и/или антидепрессантов для лечения коморбидных расстройств. В некоторых случаях отмену АЭП, вероятно, следует осуществлять в последнюю очередь, так как ПНЭП могут сочетаться с эпилептическими приступами. В настоящее время активно ведутся исследования эффективности психофармакотерапии тревоги и депрессии, а также когнитивно-поведенческой терапии у пациентов с ПНЭП.

Глава 11

ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ

Возможности лечения эпилепсии крайне ограничены в первую очередь вследствие недостаточного понимания этиологии и патогенеза большинства форм заболевания. В подавляющем числе случаев врачу приходится работать в рамках парадигмы АЭП, в этом узком коридоре. Всё его искусство сводится к следованию рекомендациям ИЛАЕ, очередных гайдлайнов и использованию собственного опыта.

Цели терапии АЭП. Приступая к лечению и назначая АЭП, врач преследует следующие цели.

- Достижение полного контроля над приступами. В идеале — достижение клинической ремиссии или низкой активности болезни.
- Минимализация побочных эффектов АЭП. Считается, что побочные эффекты фармакотерапии не должны быть тяжелее самой болезни. Однако при таком подходе врач находит себе оправдание в повышении планки допустимой тяжести побочных эффектов в сложных клинических случаях. Задача должна быть поставлена следующим образом: чем тяжелее основное заболевание, тем меньше должны быть побочные эффекты от АЭП. Как её выполнять — тема будущих научных изысканий.
- Профилактика осложнений.
- Обеспечение достойного качества жизни пациента. Пациент, страдающий эпилепсией, должен сохранять способность к общению, существованию в семье и обществе, к обучению и труду.
- Постепенное снижение числа обращений за помощью к врачу.

- Сокращение использования материальных и финансовых ресурсов при дальнейшем ведении больного.
- Исключение негативных последствий для врача при некорректно подобранной терапии. Обеспечивается различными организационными и юридическими мероприятиями.

Цели лечения за рубежом фиксируются в подписываемых врачом и пациентом плане лечения, информированном согласии.

В России в настоящее время используется только информированное согласие, т.е. врач и пациент официально не берут на себя никаких обязательств, предусматриваемых планом лечения.

Информированное согласие. В каждом лечебном учреждении имеется своя форма информированного согласия. Акцент в них в основном делается на юридических аспектах. Клинические особенности конкретной патологии не учитываются. Данный документ в стандартной форме используется хирургами, терапевтами и другими специалистами.

В случае конфликтной ситуации многочасовые беседы врача с пациентом, не подтверждённые документально, не имеют никакой юридической силы. Следовательно, эпилептологу следует иметь свою узко профессиональную форму информированного согласия.

Вначале должна быть проведена беседа с пациентом и членами семьи. Следует достаточно подробно разъяснить, что такое эпилепсия и эпилептические приступы, какие имеются риски. Многие аспекты беседы нами описаны в разделе, посвященному сбору анамнеза. Эта беседа имеет огромное значение для эффективности последующей терапии: если пациент изначально отрицательно настроен в отношении предложенного ему лечения, то отсутствие успеха гарантировано. Следует понимать, что основой успеха лечения эпилепсии является не только профессионализм врача, но и комплаентность пациента.

Вопрос о назначении конкретного АЭП также должен быть всесторонне обсужден. Пациента, а также его родственников следует предупредить об основных побочных эффектах, о влиянии АЭП на поведение, когнитивные функции, координацию движений. Женщин детородного возраста необходимо предупредить о возможном влиянии препарата на женское здоровье и тератогенном действии препарата.

После беседы пациент должен прочитать текст информированного согласия. Он получает разъяснения по всем возникшим вопросам.

Информированное согласие подразумевает как информированность, так и согласие, которые скрепляются подписью врача и пациента.

Принципы фармакотерапии АЭП. М. Brodie и S. Schachter в 2001 г. сформулировали десять принципов фармакотерапии больных эпилепсией.

1. Выбирайте правильный препарат для типа приступа или эпилептического синдрома.
2. Начинайте с малой дозы и постепенно её увеличивайте.
3. Титруйте дозу постепенно, чтобы добиться толерантности ЦНС к побочным эффектам.
4. Если возможно, используйте простой режим приёма препарата — 1 или 2 раза в день.
5. Определяйте концентрацию препарата, когда приступы прекращаются или когда контроль над приступами достигнут (если возможно).
6. Сразу объясняйте больному особенности диагноза и профилактическую направленность лекарственной терапии.
7. Сделайте две попытки рациональной монотерапии, прежде чем назначите дополнительный препарат (перейдёте на дуотерапию).
8. В том случае, если приступы продолжают, комбинируйте хорошо переносимый препарат первого выбора с одним из новых, в зависимости от типа приступов и механизма действия.
9. Упрощайте дозирование и режим приёма у больных, получающих политерапию, как только можно.
10. Стремитесь достичь наилучшего контроля приступов и оптимального качества жизни у пациентов с рефрактерной эпилепсией.

По нашему мнению, следует соблюдать ещё ряд «заповедей».

1. АЭП должны быть назначены только при абсолютной уверенности в наличии эпилепсии или эпилептической энцефалопатии. Если в юриспруденции все сомнения в пользу обвиняемого, то в эпилептологии все сомнения в диагнозе — противопоказание для назначения АЭП.
2. Терапия назначается только после повторных неспровоцированных эпилептических приступов. Однако врач может назначать АЭП после первого неспровоцированного приступа при высоком риске его повторения. Критериями такого риска являются эпилептогенный структурный дефект в головном мозге, неврологический дефицит, психические расстройства, эпилептиформная активность на ЭЭГ.
3. При наличии у пациента нескольких типов приступов назначенный АЭП должен быть эффективным по отношению к каждому из них, т.е. иметь широкий терапевтический диапазон.

4. Для минимизации побочных эффектов АЭП необходимо их назначать с учётом соматического статуса, коморбидности, взаимодействия с другими препаратами. Например, пациенту с заболеванием печени не следует назначать гепатотоксичные АЭП.
5. Стартовая терапия должна быть монотерапией АЭП первой очереди выбора для данной формы эпилепсии.
6. Доза АЭП рассчитывается индивидуально, исходя из рекомендованного стандарта, учитывающего колебания терапевтической дозы в определённом диапазоне.
7. Политерапия допустима при недостаточной эффективности базового АЭП и не должна включать более трёх препаратов.
8. Следует поддерживать постоянную плазменную концентрацию АЭП. Это достигается путем соблюдения режима приёма и дозирования АЭП; применением АЭП с замедленным высвобождением активного вещества или линейной фармакокинетикой; исключением комбинации препаратов, взаимодействующих между собой с потенциалом снижения плазменной концентрации АЭП.
9. Избегать переключения на генерические аналоги (использовать «один и тот же препарат одного и того же производителя»).
10. Переход с одного АЭП на другой осуществлять постепенно: вначале вводится новый АЭП, затем отменяется ранее назначенный.
11. АЭП должен применяться постоянно, непрерывно под контролем эффективности и переносимости.
12. Более осторожное применение АЭП при лечении пожилых людей, чем молодых.

Рассмотрим подробнее некоторые из этих принципов.

Важность *правильного выбора АЭП* определяется не только тем, что в случае ошибки мы не получим клинического эффекта, а у пациента будут продолжаться приступы. Эффективность первого АЭП имеет огромное прогностическое значение. Некоторые исследователи считают, что неэффективность первого АЭП, выбранного неадекватно — из средств первой очереди выбора, является предиктором невысокой эффективности последующих схем лечения. Наши исследования, проведённые у больных структурными и неизвестной этиологии формами эпилепсии, в значительной мере подтверждают это мнение. Причина указанной закономерности, возможно, связана с особенностями активности эпилептогенного фокуса и агрессивным характером самой

эпилепсии. Однако не исключено, что неадекватная терапия способна индуцировать процессы, приводящие к формированию как агрессивной эпилепсии, так и фармакорезистентности — снижению чувствительности рецепторных систем к многим АЭП. Персистирование приступов на фоне приёма неэффективного препарата также оказывает отрицательное влияние на прогноз заболевания. В связи с этим мы убеждены, что ведение больного эпилепсией и назначение ему антиэпилептической терапии должен осуществлять врач, имеющий специальную подготовку в области эпилептологии.

Следующее положение, которое необходимо соблюдать неукоснительно, — *доза АЭП должна наращиваться постепенно титрованием*, начиная с минимальной, до минимально эффективной дозы. Только для габапентина и левитирацетама можно сделать исключение в связи с низким уровнем нейротоксичности. Для большинства же остальных лекарственных средств медленное наращивание дозы позволяет предотвратить такие явления, как сонливость, общую слабость, снижение памяти и внимания, нарушения координации или поведения. Поэтому от начала лечения до достижения минимально эффективной дозы проходят недели, о чём необходимо предупредить пациента и его родственников. В *табл. 11.1* мы приводим средние дозы АЭП, используемые в антиэпилептической терапии.

Таблица 11.1

Средние дозы АЭП у взрослых

Препарат	Стартовая доза, мг/сут	Наиболее часто применяемая доза, мг/сут	Поддерживающая доза, мг/сут	Кратность приёма
Карбамазепин	100	800	400–1600	2–4
Вальпроат натрия	250	1000	500–3000	2–3
Фенобарбитал	25	100	50–250	1–2
Этосуксимид	250	750	500–2500	2–3
Топирамат	25	200	100–400	2
Ламотриджин	25	200	100–800	1–2
Левитирацетам	250	2000	1000–4000	2
Окскарбазепин	150	900	900–1800	2–3
Лакосамид	100	300	300–400	2
Зонисамид	100	300	300–500	1–2
Перампанел	2	8	8–12	1
Эсликарбазепина ацетат	400	800	800–1600	1
Бриварацетам	50	150	50–200	2

Критерием достижения эффективной дозы в процессе титрования является прекращение приступов. Если же добиться полного контроля над приступами не представляется возможным, удовлетворительным может считаться эффект существенного клинически значимого урежения частоты приступов, составляющий не менее 50% от их изначальной частоты.

Титрование АЭП производится с определённым для каждого препарата интервалом времени. Каждое последующее прибавление дозы производится в этом временном промежутке, после оценки эффективности предыдущего прибавления дозы.

Желательно проверить концентрацию препарата в крови, если в ожидаемый период лечебное действие АЭП не проявилось. Зачастую объективной причиной отсутствия эффекта терапии является интенсивный метаболизм АЭП с быстрой инактивацией и элиминацией, в результате чего не достигается терапевтическая концентрация в плазме крови. Подобное наблюдается при применении ферментиндуцирующих АЭП, активизирующих собственный метаболизм (карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, этосуксимид).

Пациентам, принимающим карбамазепин, показано исследование концентрации препарата в крови через 1–2 месяца от начала лечения, особенно в случае его недостаточной эффективности при использовании высоких доз. Препарат в большей степени, чем другие ферментиндуцирующие АЭП, обладает способностью активизировать свой метаболизм в печени (аутоиндукция), вследствие чего его концентрация в крови через 1–2–3 месяца от начала приёма снижается. Уже после достижения клинического эффекта это может привести к возобновлению прежней частоты приступов.

Исследование концентрации АЭП в плазме может быть использовано для подтверждения комплаентности пациента. Причиной неэффективности АЭП может быть нарушение дозирования препарата (пациент не принимает всю предписанную ему суточную дозу или нарушает кратность приёма). И наконец, принимаемый АЭП может просто не содержать активного вещества (фальсифицированные средства).

Примерно у половины пациентов с впервые выявленной эпилепсией лечение рационально подобранным АЭП, используемым в эффективной дозе в режиме монотерапии, приводит к ремиссии. У остальных же производится его смена на альтернативный АЭП первой очереди выбора. При этом сначала вводится новый АЭП, а затем отменяется неэффективный. Прежде чем будет произведена смена АЭП, необходимо

тщательно проанализировать ситуацию и попытаться установить причину этой неэффективности.

Могут быть следующие причины неэффективности монотерапии.

1. Неверный диагноз:

- неэпилептические приступы или симуляция приступов;
- нераспознанное процессуальное поражение головного мозга (опухоль, энцефалит, очаги демиелинизации, ишемическое поражение);
- нераспознанное расстройство метаболизма (гипогликемические состояния).

2. Неправильный выбор антиэпилептического препарата:

- выбор АЭП без учёта избирательной эффективности в отношении различных типов приступов. Наиболее частой ошибкой является назначение карбамазепина, фенитоина или фенобарбитала при абсансах и миоклониях;
- выбор АЭП без учёта особенностей фармакокинетики: несоответствие периода полувыведения кратности приёма, например назначение непродолжительной формы карбамазепина или вальпроатов 1–2 раза в день.

3. Неправильная дозировка АЭП:

- слишком низкая доза;
- в связи с побочными эффектами наращивание дозы невозможно.

4. Неправильное поведение пациента:

- некомплаентность. Это одна из наиболее частых причин неэффективности терапии, происходит не только в результате негативного отношения пациента к приёму АЭП, но и зачастую — нечётких инструкций врача;
- неадекватное поведение (нарушения режима, алкоголь и др.).

При неэффективности монотерапии следующим шагом должна быть смена тактики терапии. Возможным вариантом является рациональная политерапия.

Современные представления о целесообразности совместного применения различных АЭП базируются на особенностях механизмов противоэпилептического действия каждого из средств, используемых в комбинации. Основопологающий принцип комбинации АЭП в политерапии — выбор препаратов с различными механизмами действия и с взаимодополняющими свойствами.

Другой важнейший аспект, который необходимо учитывать, подбирая препараты для политерапии, — взаимовлияние различных АЭП

на концентрацию друг друга в плазме крови. Препараты, индуцирующие активность микросомальной Р450 цитохром оксидазы в печени (карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, этосуксимид), увеличивают распад АЭП, метаболизируемых этим ферментом (карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, этосуксимид, ламотриджин), что приводит к снижению их концентрации и ослаблению эффекта. Возможна и обратная ситуация: вальпроевая кислота, подавляя активность печеночной Р450 цитохром оксидазы, замедляет распад и элиминацию метаболизируемых этим энзимом АЭП, тем самым повышая их концентрацию в плазме крови.

При одновременном использовании вальпроевой кислоты и ламотриджина концентрация последнего должна быть снижена как минимум в 2–3 раза при одновременном тщательном контроле побочных эффектов.

Особые достоинства «новых» АЭП (топирамата, ламотриджина, окскарбазепина, леветирацетама, лакосамида, зонисамида, перампанела, эсикарбазепина ацетата, бриварацетама) определяются их минимальным фармакокинетическим взаимодействием с другими АЭП, что наряду со своеобразием механизмов действия делает их оптимальными для применения в рациональной политерапии.

Использование более 2 препаратов в политерапии допустимо только в крайних ситуациях, когда отмечается неконтролируемое другими способами учащение и утяжеление эпилептических приступов. В обычной же практике следует ограничиваться дуотерапией, поскольку добавление следующего АЭП усложняет процессы взаимодействия лекарственных веществ и может дать непредсказуемые результаты и трудно контролируемые побочные эффекты.

Лечение больных генетическими генерализованными эпилепсиями. У пациентов старше 18 лет могут диагностироваться генерализованные формы генетически детерминированных эпилепсий, например — юношеская миоклоническая эпилепсия и др. Основными препаратами для лечения таких форм эпилепсии служат леветирацетам, вальпроаты (хотя их применение у молодых женщин с детородным потенциалом крайне нежелательно), реже используются клоназепам, этосуксимид, топирамат. В большинстве случаев, если речь идёт действительно о генетически детерминированных формах генерализованной эпилепсии, приступы хорошо отвечают на терапию АЭП.

Лечение больных с ФЭ. Выбор тактики лечения у пациентов, страдающих ФЭ, сложен. Эти формы эпилепсии наиболее часто резистентны к АЭП, поскольку в основе их лежат выявленные (при струк-

турных) или необнаруженные (при неизвестной этиологии) очаговые поражения мозга. При резидуальном поражении патологический процесс в веществе мозга закончился в прошлом, и на момент развития эпилепсии имеют место процессы рубцевания, глиоза, аксонального спрутинга и ремоделирования межнейронных контактов, что служит основой формирования и поддержания активности эпилептогенного очага. Процессуальное же поражение головного мозга подразумевает текущий процесс повреждения мозговых структур, постоянно увеличивающий число потенциально эпилептогенных нейронов.

При определении тактики антиэпилептической терапии следует стремиться к назначению минимального количества препаратов, используя режим монотерапии или рациональной дуотерапии, руководствуясь принципом «максимум эффективности при минимуме побочных эффектов».

Вероятность достижения позитивного результата в лечении структурных и неизвестной этиологии ФЭ достоверно ниже у пациентов:

- с длительным персистированием эпилептических приступов (более 5 лет);
- с наличием эпилептиформной активности, регистрируемой при записи рутинной межприступной ЭЭГ;
- с ежедневными эпилептическими приступами;
- с наличием анатомо-электроклинической корреляции эпилептического очага;
- с изолированными фокальными приступами или сочетанием фокальных и билатеральных тонико-клонических приступов с фокальным началом.

Перечисленные факторы могут учитываться в качестве предикторов неэффективности медикаментозного лечения эпилепсии.

Перспективные разработки АЭП. В настоящее время при разработке новейших АЭП используют три различных подхода [456].

При первом подходе проводится химическая и/или структурная модификации уже известных АЭП. Так можно получить препарат, обладающий более выраженной противоэпилептической активностью и/или менее выраженными побочными эффектами по сравнению с предшественником.

При втором методе осуществляется скрининг большого количества различных субстанций в отношении противоэпилептической активности в экспериментальных моделях эпилепсии (*in vivo* и *in vitro*). Это позволяет открывать совершенно новые соединения.

Третий метод основывается на достижениях в изучении патофизиологических механизмов эпилептогенеза и нейрональной гипервоз-

будимости. Например, потенциальными кандидатами на роль АЭП могут быть соединения, которые селективно ингибируют возбудительную нейротрансмиссию либо активируют тормозные синапсы в головном мозге.

На сегодняшний день фармацевтическими компаниями уже разработаны следующие новейшие АЭП: валпроцемид [valprocemide, VLR]; ганаксолон [ganaxolone, GNX]; караберсат [carabersat, CRB]; карисбамат [carisbamate, CBM]; лозигамон [losigamone, LSG]; ремацемид [remacemide, RMC]; сафинамид [safinamide, SAF]; селетрацетам [seletracetam, SEL]; соретолон [soretolide, SRT]; флуорофелбамат (fluorofelbamate, FFBM); DP-вальпроевая кислота (DP-valproic acid, DP-VPA). Эти препараты продемонстрировали противоэпилептическую активность в доклинических исследованиях и в настоящее время находятся на фазе клинических испытаний или близки к этому.

Другие методы лечения эпилепсии.

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

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

Потенциальные кандидаты должны пройти обширное предоперационное обследование, включающее предоперационный ЭЭГ-видеомониторинг, МРТ высокого разрешения по программе эпилептологического сканирования и ряд других исследований [166, 549].

Хирургическое лечение при энцефалите Расмуссена, лобной, височной, теменной, затылочной, посттравматической эпилепсии описано в соответствующих разделах.

Глубокая стимуляция мозга. Методика глубокой стимуляции мозга применяется при неэффективности АЭП, а также противопоказаниях к оперативным методам лечения эпилепсии.

При данном методе осуществляется имплантация под кожу пациента в области ключицы или груди миниатюрного электронного устройства, генерирующего электрические импульсы определённой частоты и амплитуды. От стимулятора под кожей через шею к голове

идёт тонкий электрод, который через тонкое отверстие, под контролем МРТ, с использованием инструментов для стереотаксической хирургии, вводится в ту часть мозга, где выявлен эпилептогенный очаг. Электрод, находящийся в эпилептогенном очаге, регистрирует электрическую активность мозга. При её изменении и принятии вида, характерного для эпилепсии, стимулятор начинает генерировать электрические импульсы, подавляющие активность эпилептогенного очага, либо снижающие его интенсивность.

Преимуществом данного метода являются его малоинвазивность, в отличие от обширной краниотомии. Однако данная операция недостаточно эффективна и не лишена риска осложнений, как и другие хирургические вмешательства при эпилепсии. Риски могут быть разделены на 3 группы: связанные с самим хирургическим вмешательством; побочные эффекты операции; побочные эффекты глубокой мозговой стимуляции. Глубокая стимуляция мозга не проводится у пациентов с повышенным анестезиологическим риском, а также у пациентов с дополнительными сопутствующими психическими или неврологическими заболеваниями.

Стимуляция блуждающего нерва. Стимуляция блуждающего нерва — это дополнительный метод лечения эпилепсии, применяемый в сочетании с традиционной медикаментозной терапией.

Фармакорезистентные эпилепсии при метаболических заболеваниях могут быть специфической мишенью для стимуляции блуждающего нерва, хотя эффективность данной методики ещё предстоит доказать [292].

Механизм действия стимуляции блуждающего нерва при эпилепсии до конца не изучен. Считается, что данное воздействие ведёт к подавлению в головном мозге хаотичной аномальной электрической активности; высвобождает вещества, подавляющие эпилептический приступ.

При данном методе осуществляется имплантация под кожу пациента в области ключицы миниатюрного электронного устройства, генерирующего электрические импульсы, которые через электроды передаются на блуждающие нервы в области шеи. Стимулятор программируется на генерирование импульсов определённой частоты, амплитуды, с определёнными интервалами.

Пациенту даётся специальный магнит, который при поднесении к вживлённому стимулятору запускает процесс генерации импульсов. Это выполняется в случае внезапного возникновения эпилептического приступа для его остановки или снижения интенсивности.

Наиболее частыми побочными эффектами при стимуляции блуждающего нерва являются охриплость голоса, кашель, покалывание в области шеи и нарушения глотания.

Осложнениями при имплантации стимулятора блуждающего нерва могут быть повреждение нервов и сосудов шеи, инфицирование раны, кровотечения, аллергическая реакция на анестезию.

После лечения с помощью стимуляции блуждающего нерва у некоторых пациентов могут возникать психические расстройства (дисфория, агрессия). Чаще всего они возникают у пациентов с множественными ежедневными приступами [141].

Кетогенная диета. Одним из немедикаментозных методов лечения эпилепсии является кетогенная диета [683].

При ней в рационе преобладают продукты с высоким содержанием жира и низким содержанием углеводов. При метаболизме окисляется большое количество жиров и образуется избыток кетоновых тел, что приводит к повышенной кислотности крови — кетоацидозу. Как правило, кетогенная диета применяется при эпилепсии у детей от 2 до 12 лет, иногда и у младенцев [233].

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

Не следует забывать о сложностях организационного и финансового характера.

При соблюдении данной диеты нужно учитывать правила.

1. Снижается количество потребляемых углеводов и белков, но увеличивается количество жиров. Соотношение жиров к белкам и углеводам должно составлять 4:1.
2. Увеличивается потребление БАДов и витаминных комплексов, особенно богатых витаминами группы В.
3. Приём пищи осуществляется небольшими порциями, чтобы не перегружать желудок трудно перевариваемой жирной пищей.
4. Запрещается употреблять жареную, острую и маринованную пищу.
5. Рекомендуется уменьшить физическую активность. Врач даже может порекомендовать пациенту соблюдение постельного режима.
6. Осуществляется мониторинг состояния больного: взвешивание, контроль концентрации глюкозы в крови и кетонов в моче,

определение состояния мочевого пузыря, почек, печени, поджелудочной железы, желудка, кишечника.

Диета является лишь дополняющим лечение методом, а не самостоятельной технологией избавления от приступов эпилепсии.

Прогноз эпилепсии и прекращение антиэпилептической терапии. До недавнего времени прогноз при эпилепсии традиционно рассматривался с пессимизмом. W.R. Gowers допустил, что «спонтанное прекращение приступов событие слишком редкое, чтобы его предсказывать в каждом конкретном случае» (Gowers W.R., 1881). Мрачные взгляды W.R. Gowers на прогноз эпилепсии продолжали исповедовать многие поколения врачей. Ещё в 1968 г. считалось, что только 30% больных эпилепсией когда-либо выходили в двухгодичную ремиссию (Rodin E., 1968). Однако спустя несколько лет были получены уже совсем другие данные: вероятность пребывания в ремиссии в течение 5 лет при 20-летнем анамнезе после диагностики эпилепсии (т.е. терминальная ремиссия) составила 70% (Annegers J.F. et al., 1979). Затем эти данные были исправлены на 75% (Shafer S.Q. et al., 1988).

Самое большое популяционное исследование прогноза эпилепсии было проведено в Англии. Согласно полученным данным, процент достижения 5-летней ремиссии после 9 лет с момента установления диагноза составил 68%, около 54% больных осталось в терминальной ремиссии. Единственным достоверным прогностическим фактором оказалось количество приступов в первые 6 месяцев после дебюта заболевания (Cockerell O.C. et al., 1995; MacDonald B.K. et al., 2000).

Большинство других современных исследований также показало, что у пациентов с впервые выявленной эпилепсией уровень ремиссии составляет 60–80% и показывает, что большинство пациентов имеют относительно благоприятный прогноз (Elwes R.D.C. et al., 1984; Sillanpaa M. et al., 1998).

Серия исследований эффективности лечения эпилепсии была проведена в Глазго. Согласно полученным данным, 64% ранее не леченных больных вошли в годовую ремиссию. У 47% приступы прекратились на первом препарате, у 13% — на втором, и лишь у 4% — на третьем или комбинации двух препаратов. У 35% пациентов после отмены лечения приступы не возобновились. Из тех больных, у кого приступы контролировались первым препаратом, более 90% достигли этого на малых или умеренных дозах препарата. Ответ на первый АЭП был наиболее сильным предиктором прогноза (Kwan P, Brodie M.J., 2000). Весомость «неудачи первого использования АЭП» для будущей рефрактерности эпилепсии была подтверждена и в других работах (Dlugos D.J. et al., 2001).

В настоящее время имеются публикации, посвящённые эффективности новых АЭП. По данным А. Nissenkorn с соавт. (2019), наблюдавших 31 пациента, положительный ответ на лечение бриварацетамом наблюдался у 45,2% пациентов, 8 пациентов имели лучшую реакцию на приступы по сравнению с лечением леветирацетамом. Пол, продолжительность эпилепсии и дозировка не влияли на контроль эпилепсии. У 6 пациентов наблюдалось обострение приступов. Побочные эффекты были редкими: лёгкая сонливость (6,4%), психоз (3,2%) и тошнота (3,2%) [519].

В исследовании F. Weissinger с соавт. (2019) показана эффективность эсликарбазепина ацетата в зависимости от базовой противосудорожной терапии. Были обследованы следующие группы пациентов: монотерапия (моногруппа, получали только эсликарбазепина ацетат); как дополнение к текущей монотерапии (базовый препарат и эсликарбазепина ацетат) или как дополнение эсликарбазепина ацетата к ≥ 2 базовым АЭП. Прекращение приступов составило 81,5; 47,9 и 23,4% соответственно в каждой группе [708].

В работе S. Takahashi (2019) показано, что перампанел эффективен как дополнительный препарат для лечения ФЭ [650].

В работе R. Bresnahan показано, что клобазам эффективен как дополнительный препарат для лечения фармакорезистентной фокальной эпилепсии [151].

Однако следует признать, что для всех новейших препаратов необходимы крупномасштабные рандомизированные контролируемые исследования, включающее подгруппы с различными типами приступов, проводимые в течение длительного периода времени.

Данные ведущих нейрохирургических центров свидетельствуют, что предикторами благоприятного исхода оперативного лечения фокальной височной эпилепсии являлись: односторонняя межприступная эпилептиформная активность на ЭЭГ, частота ФПНО не более 20 в месяц; одностороннее начало приступов и наличие фебрильных судорог (Villanueva V. et al., 2004). В другом наблюдательном исследовании были получены более скромные данные — 2-летняя ремиссия после оперативного лечения больных с фокальной ВЭ наблюдалась у 44% больных. Единственными предикторами эффективности оперативного лечения являлись структурные изменения на МРТ и достаточный объём оперативного вмешательства (Stavem K. et al., 2004).

Интериктальная ЭЭГ и клинические особенности больных с односторонним склерозом гиппокампа мало влияют на прогноз после хирургического лечения. Основную роль здесь играет радикальность

выполнения операции. Именно неполной резекцией атрофически изменённого гиппокампа объясняется неблагоприятный результат оперативного лечения у таких больных (Bonilha L. et al., 2004).

Вопрос о прекращении антиэпилептической терапии возникает при отсутствии у пациента эпилептических приступов как минимум в течение 2 лет при неизменной формуле приёма АЭП. При этом необходимо решить, насколько велик риск возобновления приступов в случае прекращения терапии, какой физический и психический риск для пациента имеет возобновление приступов, каковы социальные последствия и, наконец, насколько выражены побочные действия проводимой антиэпилептической терапии, включая её влияние на все стороны жизни.

Риск возобновления приступов наименьший у пациентов, страдающих доброкачественными генерализованными и фокальными генетическими эпилепсиями (ДАЭ, юношеская абсансная эпилепсия — ЮАЭ, роландическая эпилепсия, синдром Гасто, синдром Панайотопулоса). При ЮМЭ прогноз в отношении возобновления приступов более серьёзен.

При структурных фокальных эпилепсиях возможность отмены антиэпилептической терапии существенно меньше, поскольку эти формы заболевания обусловлены очаговым поражением вещества головного мозга и исходно менее восприимчивы к АЭП. По результатам немногочисленных многолетних исследований частота возобновления приступов находится в пределах от 30 до 65% в зависимости от формы и течения эпилепсии.

Факторы, указывающие на благоприятный прогноз при отмене антиэпилептической терапии:

- доброкачественная форма эпилепсии (ДАЭ, ЮАЭ, доброкачественная эпилепсия детского возраста с центротемпоральными спайками, доброкачественная затылочная эпилепсия детского возраста);
- эффективная монотерапия препаратом первой линии выбора или новым АЭП;
- 3–5-летний период отсутствия эпилептических приступов при неизменной формуле приёма АЭП;
- отсутствие очаговых изменений при неврологическом осмотре;
- отсутствие нарушений психического развития;
- нормальная ЭЭГ на фоне терапии АЭП;
- наличие до лечения только одного вида приступов — генерализованных или фокальных.

Безусловно, ни один из вышеперечисленных факторов не может рассматриваться как абсолютный критерий благоприятного прогноза,

однако их сочетание у одного и того же больного повышает вероятность благополучного результата.

Факторы, указывающие на высокую вероятность возобновления приступов после отмены лечения:

- ЮМЭ или структурная фокальная эпилепсия;
- позднее начало заболевания (в возрасте старше 40 лет);
- неэффективная терапия в начальном периоде, длительное персистирование приступов;
- монотерапия с использованием барбитуратов, бензодиазепинов или политерапия, их включающая;
- наличие очагового поражения головного мозга по данным нейровизуализации;
- изменения неврологического статуса, нарушение психических функций;
- наличие эпилептиформной активности на ЭЭГ.

Перед принятием решения об отмене АЭП рекомендуется провести мониторинг ЭЭГ или ночной ВЭЭГ, в крайнем случае, при недоступности этих методов — длительную запись ЭЭГ. Электроэнцефалографическое исследование имеет большое значение для принятия решения об отмене антиэпилептической терапии, особенно в детском и подростковом возрасте. Выявление при фоновой записи или функциональных пробах ЭЭГ паттерна абсанса является прямым противопоказанием для прекращения приёма АЭП.

Наличие эпилептиформных изменений на ЭЭГ при фокальных структурных эпилепсиях не является прямым противопоказанием к отмене АЭП, но ухудшает прогноз. Ухудшение же картины ЭЭГ в процессе отмены является грозным признаком, свидетельствующем об угрозе возобновления эпилептических приступов.

Период отмены АЭП должен быть предварен беседой врача с пациентом и его родственниками, в которой им будет подробно рассказано о прогнозе заболевания, о схеме отмены препарата, о тех проявлениях, на которые следует обратить внимание, а также о факторах, провоцирующих приступы.

Для того чтобы избежать ятрогении в беседах с пациентом и его родственниками, не следует драматизировать ситуацию отмены АЭП. Возобновление эпилептических приступов после отмены АЭП не должно восприниматься пациентом как крушение надежд на выздоровление. После возобновления приёма препарата и достижения медикаментозной ремиссии возможно повторение попытки. При этом перевод пациента после срыва ремиссии на АЭП новой генерации позволяет надеяться на успех.

Глава 12

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ

В реальной практике клиницисты тщательно оценивают эффективность лечения эпилепсии с регистрацией изменения частоты, тяжести и осложнений приступов (например, полученных во время приступов травм), а также побочных эффектов препаратов. Однако они не всегда имеют достаточного времени для выявления причинно-следственных связей и определения тех факторов, которые могут негативно или положительно влиять на эффективность лечения больных эпилепсией. Определение их до начала терапии с последующей коррекцией позволяет значительно оптимизировать лечебный процесс, получить приемлемый результат, минимизируя расход ресурсов и избегая возможных рисков.

Недостаточное использование в клинической практике врачами методов оценки факторов, негативно или положительно влияющих на эффективность лечения больных эпилепсией, определило необходимость проведения нами исследования по определению факторов, влияющих на эффективность лечения больных с ФЭ [57].

Было обследовано 170 пациентов, обратившихся за специализированной помощью к эпилептологу, среди них были отобраны 83 больных с ФЭ, имеющих приступы на момент первичного — 37 мужчин и 46 женщин в возрасте от 19 до 70 лет. Возраст дебюта эпилепсии в исследуемой группе составлял от 2 до 60 лет, длительность течения заболевания — от 3 месяцев до 53 лет.

Экспертом-эпилептологом осуществлялся первичный осмотр и коррекция лечения, затем, в среднем через 12 месяцев — повторный

осмотр. Обследование включало сбор анамнеза, клинический и неврологический осмотр, рутинную ЭЭГ, у ряда больных ночной 10-часовой ЭЭГ-видеомониторинг, МРТ, лабораторные анализы.

После завершения обследования диагноз эпилепсии был подтвержден у всех пациентов в соответствии с подходами, определенными ИЛАЕ в 2017 г. [257, 614].

В ходе проведения повторного осмотра сравнивались клинические показатели, полученные при первичном и повторном осмотрах.

Эффективность лечения оценивалась на основании дневников приступов, заполняемых больными или их родственниками.

Динамика частоты приступов, как один из показателей эффективности лечения, шкалировалась следующим образом: прекращение приступов и уменьшение частоты приступов более чем на 50% — эффективное лечение, сохранение прежней частоты приступов — неэффективное лечение.

Для статистической оценки полученных в исследовании переменных, измеренных в номинативной дихотомической шкале, использовались представленные ниже.

Критерий ϕ — *угловое преобразование Фишера (критерий Фишера)* для сопоставления двух выборок по частоте встречаемости исследуемого признака.

Оценивалась достоверность различий между процентными долями двух выборок, в которых зарегистрирован исследуемый признак. Критическими значениями были: $\phi_{кр.}(0,05) = 1,64$; $\phi_{кр.}(0,01) = 2,31$. Данный критерий, по сравнению с критерием Хи-квадрат Пирсона, обладает более высокой мощностью, особенно при сравнении малых выборок.

Линейный коэффициент корреляции (ассоциации) (ϕ) Пирсона для определения корреляционной связи между двумя переменными. При интерпретации получаемого значения линейного коэффициента корреляции степень тесноты связи между признаками оценивалась по шкале Чеддока: до $|\pm 0,3|$ — практически отсутствует; $|\pm 0,3| - |\pm 0,5|$ — слабая; $|\pm 0,5| - |\pm 0,7|$ — умеренная; $|\pm 0,7| - |\pm 1,0|$ — сильная.

Эффективность терапии. В результате проведенного лечения на момент повторного осмотра прекращение приступов было у констатировано у 30 (36,2%) пациентов; уменьшение частоты приступов более чем на 50% — у 27 (32,5%); в остальных случаях частота приступов осталась прежней (неэффективность терапии).

Побочные эффекты. Динамика побочных эффектов (тошнота, рвота, дискомфорт в желудке, заторможенность, сонливость, апатия,

слабость, тремор рук, аллергия, ухудшение памяти, когнитивные нарушения, тревога, страх, головная боль, неустойчивость при ходьбе) и изменения веса пациентов на АЭП (первичный осмотр / повторный осмотр) приведена в *табл. 12.1*.

Таблица 12.1

Динамика побочных эффектов и изменения веса пациентов на АЭП (первичный осмотр / повторный осмотр)

Показатель	Имелось
Побочные эффекты на АЭП: • первичный осмотр • повторный осмотр Достоверность различий (Достоверно)	47 (56,6%) человек 22 (26,5%) человек $\varphi_{\text{эмп.}}^* = 4,001 > \varphi_{\text{кр.}}(0,01) = 2,31$
Увеличение веса на АЭП: • первичный осмотр • повторный осмотр Достоверность различий (Достоверно)	9 (10,8%) человек 3 (3,6%) человек $\varphi_{\text{эмп.}}^* = 1,855 > \varphi_{\text{кр.}}(0,05) = 1,64$
Уменьшение веса на АЭП: • первичный осмотр • повторный осмотр Достоверность различий (Не достоверно)	6 (7,2%) человек 4 (4,8%) человек $\varphi_{\text{эмп.}}^* = 0,651 < \varphi_{\text{кр.}}(0,05) = 1,64$

Как видно, почти у половины пациентов перед началом нашего лечения имелись побочные эффекты от приёма АЭП (тошнота, рвота, дискомфорт в желудке, заторможенность, сонливость, апатия, слабость, тремор рук, аллергия, ухудшение памяти, когнитивные нарушения, тревога, страх, головная боль, неустойчивость при ходьбе). В результате проведённой терапии у половины из них удалось добиться исчезновения побочных эффектов. В основном назначались АЭП «нового поколения», имеющие преимущества в переносимости. Достоверно редуцировано увеличение веса.

Полученные данные свидетельствуют об эффективности проведённой терапии, что проявилось в прекращении приступов, сокращении частоты приступов, уменьшении тяжести приступов, уменьшении побочных эффектов от приёма АЭП. Данные показатели являются объективными, характеризующими клинику и влияющими на качество жизни. Однако следует учитывать не только их объективное количественное изменение, но и субъективное восприятие пациентами результатов лечения.

Комплаентность пациентов. COMPLAINTNESS пациентов при первичном и повторном осмотрах приведена в *табл. 12.2*.

Таблица 12.2

Комплаентность пациентов при первичных и повторных осмотрах

	Абсолютно некомплаентны	Некомплаентны периодами	Единичные пропуски приёма АЭП	Комплаентность 100%
Первичный осмотр	4 (4,8%) человек	6 (7,2%) человек	12 (14,5%) человек	61 (73,5%) человек
Повторный осмотр	4 (4,8%) человек	2 (2,4%) человек	1 (1,2%) человек	76 (91,6%) человек

Нас интересовала динамика прежде всего 100% комплаентности, т.е. насколько разъяснительная работа врача может изменить мировоззрение пациента, повысить его мотивацию к выздоровлению.

При сравнении данных выборок с помощью критерия Фишера полученное $\varphi_{\text{эмп.}}^* = 3,182 > \varphi_{\text{кр.}}(0,01) = 2,31$ находится в зоне значимости. Следовательно, на момент повторного осмотра 91,6% пациентов не допускали отклонений в приёме АЭП

Как видно из приведённых данных, от больных сложно ожидать полной комплаентности. Это согласуется и с ранее полученными нами данными [23]. Повышения комплаентности можно ожидать только от входящих в группы «Некомплаентны периодами» и «Единичные пропуски приёма АЭП».

Определение факторов, влияющих на эффективность лечения.

На повторном осмотре определялось влияние различных факторов на эффективность лечения. Результаты представлены в *табл. 12.3*.

Согласно полученным данным, с неэффективностью лечения ассоциируются драматическое начало эпилепсии с серийных приступов, высокая длительность заболевания, а также большая частота неэффективных попыток терапии в прошлом (из чего можно сделать простой вывод, что если многочисленные предшествующие попытки терапии были неэффективными, то и нынешняя, скорее всего, будет такой же). Логическим продолжением данного умозаключения может стать следующее: если у пациента первые несколько попыток терапии были неэффективными, то следует не столько стремиться назначить такому пациенту «новый» АЭП с другим механизмом действия (вероятность положительного ответа будет стремиться к нулю, а стоимость такой терапии существенно выше, чем лечение «базовыми» АЭП), сколько рассматривать альтернативные возможности терапии (нейрохирургическое лечение, глубокая стимуляция мозга, имплантация стимулятора блуждающего нерва, кетогенная диета).

Таблица 12.3

**Влияние различных факторов на эффективность лечения
(степень корреляционной связи)**

Фактор	Коэффициент корреляции (ассоциации) Пирсона	Степень тесноты связи между фактором и эффективностью лечения
Длительность заболевания	0,122634	Практически отсутствует
Отягощённая по эпилепсии наследственность	0,090599	Практически отсутствует
Отягощённый перинатальный анамнез	0,069222	Практически отсутствует
Фебрильные приступы в возрасте до 3 лет	0,047353	Практически отсутствует
Течение эпилепсии без динамики (с момента дебюта по настоящее время)	- 0,07458	Практически отсутствует
Серийные приступы в анамнезе (с момента дебюта по настоящее время)	0,008097	Практически отсутствует
Дебют эпилепсии с серийного течения приступов	0,262407	Очень слабая
Склероз гиппокампа	- 0,04454	Практически отсутствует
Эпилептиформные изменения на ЭЭГ или ЭЭГ-видеомониторинге	0,054656	Практически отсутствует
Эпилептогенные изменения при нейровизуализации	- 0,14427	Практически отсутствует
Количество попыток терапии в анамнезе (1 препарат = 1 попытка)	0,312495	Слабая
Количество принимаемых АЭП по результатам первичного осмотра	0,363029	Слабая
Депрессивные нарушения на момент первичного осмотра	0,140712	Практически отсутствует
Тревожные нарушения на момент первичного осмотра	0,054503	Практически отсутствует
Когнитивные нарушения на момент первичного осмотра	0,208505	Очень слабая

Интересно отметить, что когнитивные нарушения оказались несколько более значимым прогностическим фактором, чем тревожные и депрессивные. Можно предположить, что когнитивные нарушения ассоциировались как с органическими изменениями мозга, так и с некомплаентностью (неправильный приём препаратов).

Другим интересным результатом является практически полное отсутствие влияния на исход терапии таких факторов, как «отягощённый перинатальный анамнез», наличие эпилептиформной активности на ЭЭГ, наличие фебрильных судорог и т.д. Полученные данные можно

объяснить трояко: с одной стороны, ограниченным количеством наблюдений пациентов с самыми разнообразными формами эпилепсии (например, не только пациентов с резистентной медиальной височной эпилепсией с гиппокампальным склерозом); со второй стороны — ограниченностью возможностей инструментального обследования («отсутствие» эпилептогенных изменений на МРТ или эпилептиформной активности на ЭЭГ не является абсолютным фактом, а во многом отражает ограниченные возможности инструментальной методики и/или недостаточно высокую квалификацию врача-интерпретатора); с третьей стороны — сложность патогенеза ФЭ, являющихся группой синдромов с разными закономерностями течения (для одних форм, например, характерны фебрильные приступы и дебют в раннем детском возрасте, для других — нет, также следует учитывать генетические особенности разных форм эпилепсии, которые в настоящее время изучены крайне недостаточно).

Весьма неожиданными оказались корреляционные связи между рассматриваемыми факторами и эффективностью лечения. Полученные данные указывают на отсутствие жесткой детерминированности в прогнозе эффективности лечения ФЭ. Если исходить из постулата, что практика — критерий истины, то адекватным является эффективное лечение.

К сожалению, в настоящее время отсутствует аппаратура, которая позволяет досконально проанализировать конкретного пациента и выдать рекомендацию по наиболее эффективному препарату и его дозировке. Врач вынужден принимать решение на основе стандартов, национальных и международных рекомендаций и собственного опыта. В реальной практике в основном методом проб и ошибок.

В наших предыдущих работах было показано, что предикторами эффективного лечения структурных и фокальных неизвестной этиологии эпилепсий были низкая частота приступов, короткая продолжительность заболевания, отсутствие анатомо-электроклинической корреляции эпилептического очага и эпилептиформной активности при рутинной ЭЭГ, изолированные вторично-генерализованные приступы [30]. Основными предикторами неэффективности медикаментозной терапии являются высокая частота приступов и некомплаентность. В то же время аномальная фоновая активность на ЭЭГ, дебют эпилепсии в раннем возрасте и другие факторы имеют прогностическое значение только при определённых эпилептических синдромах [24].

В данной работе анализируемые факторы не влияли на эффективность лечения.

Рекомендации практикующему специалисту

Алгоритм действий врача и пациента. При подходе, учитывающем соотношение затраченных ресурсов и результат, практикующий врач должен построить алгоритм своих и пациента действий. На Западе это принято документировать (treatment plan), в России данная практика пока отсутствует. Но какие-то элементы данного алгоритма можно отразить в установленной документации. Прежде всего необходимо определиться с реально достижимыми целями лечения, выполнение или невыполнение которых будет определять эффективность терапии. В идеале они должны быть объективно регистрируемыми и измеряемыми, например количество приступов в месяц. С пациентом необходимо обсудить максимально и минимально достижимые результаты. Обговариваются задачи для врача и пациента. Оценивается время наступления поставленной цели, частота визитов к врачу. Предупреждают о возможных побочных явлениях. Даются рекомендации по проводимой терапии, повседневной жизнедеятельности. Обсуждается стоимость лечения.

Преимущества данного подхода к повышению эффективности лечения:

- имеется конкретная программа лечения для врача и пациента;
- гарантируется, что все вовлечённые стороны имеют чёткое представление о достигнутом прогрессе и долгосрочных целях;
- облегчается простой и эффективный расчёт стоимости медицинских услуг, так как все оказанные медицинские услуги документированы;
- обеспечивается непрерывный уход, который учитывает прошлые проблемы и лечение человека, а также текущие потребности;
- предотвращается дублирование медицинских мероприятий и снижается вероятность того, что человеку будет предложено лечение, которое не работало в прошлом.

Управляемые и неуправляемые факторы. Врачу необходимо для себя разграничить улучшение качества жизни пациента и повышение эффективности лечения. К сожалению, объективное значительное урежение, облегчение, желательное для пациента видоизменение приступов, устранение побочных эффектов от приёма АЭП не всегда вызывают у больных субъективное ощущение существенного улучшения качества жизни. В пределах своих компетенций врач может повлиять прежде всего на клинические аспекты болезни и лишь опосредованно на социальные, экономические, демографические и т.д.

В свою очередь, в клинических факторах можно выделить потенциально управляемые и абсолютно неуправляемые. Например, ранний дебют заболевания, имевшиеся в детстве фебрильные приступы, длительность заболевания на момент первой консультации, пожилой возраст, вид приступов, форма эпилепсии являются данностью, с ними уже ничего нельзя сделать, они, к сожалению, неуправляемые. А вот с депрессией, тревожностью, аггравацией приступов, побочными эффектами, коморбидными заболеваниями можно ещё побороться.

При анализе фактора, влияющего на эффективность лечения, необходимо учитывать многие его параметры, имеющие различный удельный вес. Прежде всего это его наличие (например, имеются ли эпилептогенные изменения на МРТ), модальность фактора (какие именно изменения, например туберозный склероз или последствия травмы), интенсивность фактора (размеры и локализация туберсов), частота встречаемости фактора (количество туберсов), сочетание данного фактора с другим (имеются ли также эпилептогенные очаги на ЭЭГ).

Установив, с какими управляемыми факторами можно работать, и определившись с удельным весом их составляющих, необходимо наметить оптимальные точки приложения и методы воздействия на них.

Рассмотрим некоторые **управляемые факторы**, на которых врачу целесообразно сосредоточить своё воздействие.

Аггравация приступов. Аггравация приступов, проявляющаяся в учащении, утяжелении, нежелательном для пациента видоизменении приступов после назначения нового ПЭП, увеличении дозы АЭП или при приёме двух и более АЭП с разным механизмом действия ассоциируются с неблагоприятным прогнозом заболевания [25]. Для снижения риска аггравации необходимо осуществлять медленную титрацию АЭП, вести дневник приступов, чтобы отличить ухудшение самочувствия от истинного учащения/утяжеления приступов; постепенно отменять нежелательный препарат; не менять оригинальные препараты на дженерики.

Провокаторы приступов, комплаентность и информированность пациента рассмотрены в отдельных разделах данного руководства.

Побочные эффекты. Побочные эффекты (нежелательные явления) при приёме АЭП (тошнота, рвота, дискомфорт в желудке, заторможенность, сонливость, апатия, слабость, тремор рук, аллергия, ухудшение памяти, когнитивные нарушения, тревога, страх, головная боль, неустойчивость при ходьбе, изменение веса и др.) негативно влияют на качество жизни пациентов. При выраженных побочных эффектах, даже при эффективной терапии, сопровождающейся объективным

снижением частоты и тяжести приступов, субъективно пациент может оценивать лечение как неэффективное. Порой он предпочитает иметь редкие, легко протекающие приступы, чем пожизненно принимать АЭП, вызывающие у него тяжелые побочные эффекты. Однако в данном случае существует реальная опасность утяжеления болезни, эффективно лечить которую будет намного сложнее.

Практически в данной ситуации врач может назначить АЭП «нового поколения», имеющие преимущества переносимости. Назначение дополнительных препаратов для борьбы с побочными эффектами (антигистаминные, антидепрессанты и т.д.) может быть контрпродуктивным, так как вызывает полипрагмазию, особенно при коморбидности. К тому же следует рекомендовать пациенту воздерживаться от приёма лекарств, обладающих эпилептогенной активностью.

Личности врача и пациента. Очевидно, что эффективность лечения зависит от адекватности назначенной врачом терапии, которая зависит от его опыта и интеллектуального начала. Неправильно назначенное доктором лечение, даже при абсолютной комплаентности пациента, будет неэффективно. С другой стороны, некомплаентность пациента может свести на нет усилия огромного врачебного коллектива. В условиях полной адекватности пациента одним из усилий по повышению эффективности лечения для него является поиск высококвалифицированного врача и специализированного лечебного учреждения, а со стороны врача — активное профессиональное совершенствование.

Ограниченные возможности АЭП. В настоящее время лечение АЭП не является этиологическим и патогенетическим. Они лечат, но не вылечивают. Даже при длительной ремиссии отмена АЭП может вызвать повторные приступы. Пациент обречен на зависимость от них. Если после лечения воспаления среднего уха антибиотиками и последующего выздоровления пациент может не принимать антибиотики и считать проведённую терапию успешной, то пожизненный приём АЭП не всегда ассоциируется с эффективным завершением лечения. Каждое новое поколение АЭП продолжает работать в той же парадигме купирования эпилептиформной активности, но не устранения причин её возникновения.

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

кую комплаентность при работе с позитивными управляемыми факторами.

Негативными неуправляемыми факторами являются *ранний дебют, высокая частота приступов в дебюте, эпилептогенные изменения на МРТ.* Абсолютно неуправляемым является *событие в прошлом*, его уже не изменить. Современные лечебные учреждения не оборудованы машинами времени. В силах врача только не допустить подобное событие в будущем. Например, имеются эпилептогенные изменения на МРТ, с которыми сейчас ничего нельзя сделать. Однако грамотная терапия может предотвратить появление новых подобных изменений в будущем.

Иногда какой-то фактор может выступать в нескольких аспектах. Например, высокая частота приступов является предиктором фармакорезистентности эпилепсии у взрослых [24] и в то же время одним из показателей эффективности лечения, её целью является снижение частота приступов, что легче оценить у пациентов с частыми приступами.

Некоторые факторы могут быть негативными или индифферентными в зависимости от типа эпилептического синдрома, например аномальная фоновая активность на ЭЭГ, дебют эпилепсии в раннем возрасте и т.д. [24].

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

Сочетание негативных факторов, «сходящихся в одну точку», уменьшает вероятность высокоэффективного лечения, например совпадение клиники парциальных приступов, структурного поражения головного мозга, фокальной эпилептиформной активности на ЭЭГ [30].

Заключение. Определение прогноза эффективности лечения должно осуществляться строго индивидуально на основании комплексной оценки клиники заболевания, результатов инструментальных и лабораторных исследований, эффективности предыдущей терапии.

Введение в клиническую практику методик оценки факторов, влияющих на эффективность лечения больных с ФЭ позволит осуществлять мониторинг лечебно-реабилитационных мероприятий и значительно улучшить качество жизни данных пациентов.

Глава 13

КОМПЛАЕНТНОСТЬ

Нарушение рекомендаций врача — одна из основных, а иногда единственная причина неудовлетворительного контроля над приступами. Некомплаентность при приёме АЭП отмечается в анамнезе примерно у 60% пациентов с эпилепсией.

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.

Факторы некомплаентности принято разделять на 4 группы: связанные с пациентом, терапией, врачом и внешней средой [551]. 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, отсутствие мотивации и веры в терапию. Причиной некомплаентности могут стать сопутствующие когнитивные и психические нарушения [34].

Ухудшение когнитивных функций у пациентов с длительным течением заболевания в большинстве случаев связано с возрастными изменениями, а не с эпилепсией. Основное нарушение когнитивных функций происходит изначально, на ранних стадиях болезни. Даже успешное лечение существенно не влияет на имеющуюся глубокую деменцию. Незначительное, ситуационное улучшение когнитивных функций возможно при назначении АЭП «нового поколения», имеющих преимущества переносимости и лучшего влияния на показатели качества жизни [42].

Быстрый подбор эффективной терапии «на старте» позволяет рассчитывать на высокие показатели приверженности. Частые изменения схемы лечения в течение первых месяцев ассоциируются с некомплаентностью. Достоверно снижается приверженность при применении сложных схем терапии.

Кратность приёма препаратов и их количество обратно пропорциональны показателям комплаентности. При однократном приёме АЭП в течение суток комплаентны до 90% пациентов, при четырёхкратном — 39%. Несколько препаратов в схеме терапии вызывают опасения у больных по поводу её безопасности и вероятности возникновения побочных эффектов, а также повышают стоимость лечения [466].

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 отмечают эпилептические приступы. Всё это не способствует достижению контроля над приступами и запускает механизмы формирования фармакорезистентности. Часто у пациентов возникают сложности с пониманием принципа титрации препарата, времени и кратности его приёма.

Исходя из этого можно отметить, что в основе вышеизложенных вариантов некомплаентного поведения заложена недостаточная информированность пациентов о природе заболевания и методах рациональной фармакотерапии. Следовательно, адекватная информированность может повысить комплаентность. Предупрежден — значит вооружен. А вооруженный чувствует себя уверенней, чем безоружный. Сомнений в наличии данного диагноза у больных нет, даже при отсутствии у некоторых из них приступов на фоне приёма АЭП. Однако информированность об особенностях болезни, даже у пациентов со стажем, порой бывает искажённой, со многими стереотипами. Полная уверенность в диагнозе и недостаточная информированность о болезни таят в себе опасность неправильной интерпретации пациентом своего состояния, проводимой терапии, что оказывает негативное влияние на качество жизни [76, 321].

После прекращения обучения комплаентность может снижаться [479]. Как считает J. Urquhart [684], «сама по себе осведомлённость недостаточно влияет на приоритеты пациента». С целью повышения эффективности лечения врачу, пожалуй, больше времени при общении с больным следует отводить не на расширение кругозора пациента в области эпилептологии, а на описание индивидуальных особенностей болезни, усиление мотивации, выстраивание иерархии приоритетов, выдаче конкретных рекомендаций, которым следует неукоснительно следовать, предупреждении о негативных последствиях при некомплаентности, личной ответственности за исход заболевания.

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, желателно печатном виде, подробно описывая схему терапии с указанием дозировок, кратности и времени приёма, режима титрования. Необходимо предупредить о длительности приёма 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 её 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 даёт пациентам возможность получения рекомендаций в течение всего периода наблюдения. При этом мероприятия, направленные на повышение информированности о природе заболевания, методах её диагностики и лечения, создают благоприятные условия для контроля эпилепсии, повышения социальной адаптации и качества жизни пациентов. Всё это позволяет поставить некомплаентность в ряд потенциально курабельных факторов провокации приступов.

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

Врач может затратить значительные силы и средства для проведения дорогостоящего обследования, консультаций со специалистами; назначить адекватное лечение. Однако пациент может бессонными ночами общаться со своими собутыльниками в прокуренной комнате, забывая принять прописанный доктором препарат. Вспомнив о лечении, будет приобретать дешёвый дженерик. Затем на очередном приёме будет утверждать, что следовал всем рекомендациям, а толку от лечения нет. Невыполнение рекомендаций врача может повлечь ухудшение состояния больного. В этом случае пациент является источником собственных проблем, которые он порой перекладывает на врача, обвиняя его в неэффективности лечения. Абсолютно некомплаентные пациенты неисправимы. Никакие доводы врача и родственников на них не действуют.

Существуют больные, которые добиваются консультаций у различных специалистов, а лекарства принимать согласно своему разумению и сложившемуся стереотипу, не желая экспериментировать со своим качеством жизни.

Пожалуй, в нынешних социальных условиях некомплаентность становится проблемой не пациента, а врача. В спорных случаях доказательство и опровержение комплаентности базируется только на утверждениях больного. Используемая в некоторых странах практика

лабораторного контроля концентрации назначенного врачом препарата и негативного санкционирования некомплаентного пациента в России не имеет юридического обоснования.

Комплаентность увеличивают сильная мотивация пациента на выздоровление, доступность и удобство приёма АЭП, рациональная информированность, регулярное общение с лечащим врачом. Реально практический врач может повышать комплаентность только осуществлением разъяснительной работы, а пациент — ведением развернутого дневника самонаблюдения и самоконтроля.

Высокие показатели приверженности улучшают контроль над приступами, снижают риски осложнений и способствуют благоприятному течению заболевания.

Глава 14

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ

По определению ВОЗ, качество жизни – это восприятие индивидами их положения в жизни в контексте культуры и системе ценностей, в которых они живут, в соответствии с целями, ожиданиями, нормами и заботами.

Качество жизни – это степень комфортности человека как внутри себя, так и в рамках своего общества [711].

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 [31].

Качество жизни отражает как объективные условия существования индивида и общества в целом, так и субъективные оценки этих условий. Основными факторами являются продолжительность жизни, состояние здоровья, отсутствие значимых угроз жизни и здоровью, благополучие семьи, условия окружающей среды, материальное и финансовое благополучие, удовлетворительные социальные отношения, отсутствие серьёзных общественных конфликтов и угроз достигнутому уровню благополучия, доступ к знаниям, образованию и культурным ценностям, удовлетворение культурных и духовных потребностей, психологический комфорт, учёт мнения индивида при решении общественных проблем, полноценное участие в общественной и культурной жизни, доступ к разнообразной информации, комфортные условия труда и т.п. [711].

В медицине оценивается качество жизни, связанное со здоровьем (*англ.* – health related quality of life, HRQL). В настоящее время имеются следующие критерии оценки качества жизни, обусловленного здоровьем:

- физические (сила, энергия, усталость, боль, дискомфорт, сон, отдых);
- психологические (эмоции, уровень когнитивных функций, самооценка);
- уровень независимости (повседневная активность, работоспособность);
- общественная жизнь (личные взаимоотношения, общественная ценность);
- окружающая среда (безопасность, экология, обеспеченность, доступность и качество медицинской помощи, информации, возможность обучения, быт) [320].

В реальной практике клиницисты не анализируют качество жизни пациента, его изменение в ходе лечения. Обычно оценивается эффективность лечения эпилепсии с регистрацией частоты, тяжести и осложнений приступов (например, полученных во время приступов травм), а также побочных эффектов препаратов. Практические врачи не используют многочисленные тесты для изучения данного явления. Российская система медицинской статистики по этому показателю не оценивает результаты работы эпилептолога. В основном данной проблемой занимаются ученые [31, 42]. Таким образом, сложилась парадоксальная ситуация. Официально провозглашается, что все усилия врача должны быть направлены на улучшение качества жизни больного эпилепсией, а практически отсутствуют организационные механизмы оценки данного показателя и поощрения врачей за его улучшение у конкретного пациента.

Для оценки качества жизни, как правило, используются различные опросники пациентов, т.е. существует ориентированная только на мнение пациента парадигма. Наша клиническая практика свидетельствует о том, что данный методический подход не совсем корректен.

При осуществлении тестирования врачу необходимо различать ситуацию клиента и ситуацию экспертизы. В первом случае пациент обращается за помощью, активно сотрудничает, добросовестно выполняет инструкции, не фальсифицирует результаты. При экспертизе испытуемый имеет определённую мотивацию, преследует прежде всего свои социальные цели, намеренно искажает ответы, аггравировает своё состояние. В ситуации клиента к диагностическому инструменту

можно предъявлять менее жесткие требования относительно его защищённости от фальсификации, чем в ситуации экспертизы.

Также необходимо учитывать при сопоставлении индивидуальных данных с нормативами условия их получения. Если показатели нормы получены в ситуации экспертизы, то их нельзя сопоставлять с индивидуальными данными, полученными при работе с клиентом, и наоборот. В условиях существующей парадигмы оценки качества жизни пациента с преимущественной ориентацией на его мнение использование в ситуации экспертизы общепринятых тестов (QOLIE-31, HADS и т.д.), созданных для ситуации «честного клиента», является некорректным.

Несмотря на то что тест QOLIE-31 является общепризнанным, хотя и созданным 20 лет тому назад [204], по нашему мнению, в нём имеются определённые особенности, затрудняющие работу с ним испытуемых, что негативно отражается на получаемых данных. Например, в большинстве культур (кроме арабской, еврейской) текст читается слева направо, увеличение порядка (1, 2, 3, 4 и т.д.) также идет в этом направлении. В некоторых вопросах теста возрастание (улучшение) признака идёт как привычно слева направо, а в некоторых наоборот, что может запутать испытуемого.

Также является многоступенчатым алгоритм подсчёта Т-баллов, что не является проблемой для профессионального психолога, но отнимает много времени у практического врача. Не приводится шкала оценки полученных Т-баллов, какой диапазон является приемлемым. Имеется простая констатация, что чем выше Т-балл в каждой субшкале, тем выше качество жизни. Также настораживает неизменность в течение 20 лет тестовых норм, полученных на зарубежной популяции испытуемых. В отличие от некоторых психологических опросников, клинические опросники не содержат так называемую «шкалу лжи».

Таким образом, опора на широко используемые субъективные опросники не позволяет объективно и комплексно оценить качество жизни больных эпилепсией. По всей видимости, для объективной оценки качества жизни больных эпилепсией, помимо ныне существующих стандартизированных самоотчётов, необходимо внедрение в клиническую практику проективных и диалогических (интерактивных) техник.

Критически надо относиться и к мнению других людей. Родственники обычно дают гипертрофированную оценку страданиям пациента — «синдром опекуна», а медработники завышают качество жизни — «синдром благодетеля».

Следовательно, при анализе взаимосвязи основных показателей качества жизни и эпилепсии, помимо субъективного мнения больного, необходимо учитывать как объективные факторы жизни пациента, так и субъективные оценки его родственников, коллег, медицинских работников, сохраняя к ним критическое отношение. В ходе диагностики врач должен искать известные закономерности в «неизвестных» обследуемых. Для этого требуются интуиция, огромный клинический, да и житейский, опыт.

Имеется как объективно существующее, так и субъективно переживаемое страдание. Его природа кроется не только в патологических процессах, происходящих в организме, но и в особенностях личности, межличностных отношениях, социальной ситуации и т.д. Эпилептолог, в отличие от психолога, должен изменить не субъективное отношение пациента к болезни, а объективно уменьшить тяжесть протекания патологии.

На качество жизни пациента влияет множество факторов (клинические, социальные, экономические, демографические и т.д.). В пределах своих компетенций врач может повлиять прежде всего на клинические. В свою очередь, в клинических можно выделить потенциально управляемые и абсолютно неуправляемые. Например, ранний дебют заболевания, имевшиеся в детстве фебрильные приступы, длительность заболевания на момент первой консультации являются данностью, с ними уже ничего нельзя сделать, они, к сожалению, неуправляемые. А вот с депрессией, побочными эффектами, коморбидными заболеваниями можно ещё побороться.

В определённой степени врач может воздействовать и на социальные факторы. Например, проводя разъяснительную работу с членами семьи пациента, способствовать нормализации межличностных отношений, уменьшать зависимость больного от окружающих.

В наших предыдущих исследованиях было установлено, что основными клиническими факторами, влияющими на качество жизни, являются ранний дебют заболевания, длительность болезни, вид приступов, форма эпилепсии, резистентность, побочные эффекты от АЭП, наличие и выраженность сопутствующих тревожных и/или депрессивных расстройств, наличие коморбидных заболеваний. Основными демографическими и социальными факторами являются зрелый и пожилой возраст на момент обследования, незанятость, отсутствие детей, зависимость от помощи окружающих [31]. По мнению западных авторов, частота припадков является сильным предиктором качества жизни, а коморбидность и депрессия являются умеренными предикторами [101].

В проведённом нами исследовании оценки влияния резистентной фокальной эпилепсии на качество жизни пациента [58] было установлено, что с момента дебюта приступов до установления диагноза «эпилепсия» проходило до 21 года, всего «запоздалый» диагноз (более чем через 1 год после начала приступов) был установлен у 41,7% человек, при этом у 12% это было связано с дефектом профессиональной диагностики, а в остальных случаях — с поздним обращением за медицинской помощью. У 5,8% человек была отягощённая по эпилепсии наследственность. Перинатальный анамнез был отягощён у 12,5%. В анамнезе фебрильные приступы имели 5,8%. Следовательно, большинство больных с резистентной фокальной эпилепсией не имели отягощённого анамнеза или фебрильных приступов, что предположительно могло негативно сказаться на качестве жизни пациента и его родственников, поставленных «перед фактом» болезни по сравнению с предшествующим благополучием. Приступами дебюта были: фокальный с эволюцией в билатеральный тонико-клонический (ФЭБТК) у 68,3% человек; фокальный с нарушением/изменением сознания (ФНС) у 14,2%; фокальный в сознании (ФвС) у 17,5%. Как видно, у данной категории больных наиболее часто в дебюте были ФЭБТК, имеющие драматическое течение и изначально лимитирующие качество жизни.

Количество типов приступов (в различных сочетаниях ФНС, ФвС, ФЭБТК) на момент осмотра: один тип — 48,3% человек; два типа — 28,3%; три типа — 9,2%; отсутствовали приступы у 14,2%. Три типа приступов, значительно ухудшающих качество жизни, встречались редко.

На момент обследования приступы сохранялись у 89,2% обследованных, что, очевидно, было одним из основных факторов снижения качества жизни. Редкость ремиссий у пациентов с резистентной фокальной эпилепсией, даже при формально правильно назначенном лечении, является одним из основных факторов, негативно влияющих на качество жизни.

Эпилептиформные изменения на ЭЭГ или ЭЭГ-видеомониторинге отсутствовали у 46% человек. Структурные изменения при нейровизуализации отсутствовали у 42,4% больных. Отсутствие объективных данных, подтверждающих диагноз эпилепсии почти у половины пациентов с резистентной фокальной эпилепсией может вызывать организационные сложности при вынесении экспертного решения (освобождение от службы в армии, назначение инвалидности и т.д.), что сказывается на социальном статусе пациента и качестве его жизни. Пациенты имели следующее образование: высшее (или студент

вуза) — 35% человек; среднее специальное — 45%; среднее — 19,2%; домашнее образование — 0,8%. Как видно, даже при резистентной эпилепсии пациент может получить образование по специальностям, не относящимся к опасным профессиям.

Состояли в браке 60,8% человек. Имели детей 58,3%. Как правило, вступившие в брак пациенты имеют детей. Проведение адекватной современной терапии позволяет больным женщинам познать радость материнства, а мужчинам осуществлять воспитание детей.

Со слов пациентов, социально адаптированы на момент осмотра 45% человек. Испытывают сложности с обучением/трудоустройством на момент осмотра 55,8%. Учились или были трудоустроены 37,5%. Испытывали снижение социальной активности на момент осмотра (общение) 32,5%. Личностные психологические и поведенческие особенности были у 11,4%. Психоорганические нарушения имели место у 1% пациентов. Употребляли алкоголь 10,5%.

Приведённые данные свидетельствуют о том, что отсутствие значительного деформирующего влияния эпилепсии на развитие личности позволяет пациентам не иметь серьёзных затруднений при межличностном общении. Основные проблемы возникают при взаимодействии с общественными структурами (обучение, трудоустройство). Проведённое нами успешное лечение позволило значительной части пациентов улучшить общение на межличностном уровне. Данная составляющая социальной жизни пациента поддаётся наилучшей коррекции. Возникновение новых планов указывает на появление уверенности в своих силах, развитие иерархии мотивов личности, улучшение качества жизни.

Почти у половины пациентов перед началом нашего лечения имелись побочные эффекты от приёма АЭП (тошнота, рвота, дискомфорт в желудке, заторможенность, сонливость, апатия, слабость, тремор рук, аллергия, ухудшение памяти, когнитивные нарушения, тревога, страх, головная боль, неустойчивость при ходьбе), что негативно влияло на качество жизни. В результате проведённой терапии у половины из них удалось добиться исчезновения побочных эффектов. В основном назначались АЭП «нового поколения» (окскарбазепин, топирамат, леветирацетам), которые при монотерапии одинаково эффективны по сравнению с «традиционными» антиэпилептическими препаратами (вальпроаты, карбамазепин), но имеют преимущества переносимости и лучшего влияния на показатели качества жизни. Изменение веса в результате приёма АЭП встречается редко и существенно не омрачает существование больных.

В результате проведённой терапии опасения по поводу побочных эффектов сократились с 35,2 до 23,3%. Отсутствие веры в успех терапии не характерно даже для пациентов с тяжелой патологией. Однако силы человека безграничны. Со временем мотивация ослабевает. Вера — последняя линия обороны, её утрата является одним из драматичных факторов, снижающих качество жизни. Усилия врача должны быть направлены на её укрепление. Положительный результат лечения — наиболее весомый аргумент доктора при работе с пациентом.

Было установлено, что положительная динамика при успешном лечении более характерна для эмоциональной сферы, чем когнитивной. В свою очередь, в эмоциональной сфере депрессивные нарушения легче поддаются коррекции, чем тревожные. Приступы сильнее воздействуют на эмоции, чем на разум [27, 54].

У некоторых пациентов тревога является триггером для припадков. Управление эпилепсией заключается не только в контроле судорог, но и в значительной степени зависит от обнаружения, правильной диагностики и надлежащего управления симптомами тревоги, с целью улучшения качества жизни [332].

Ухудшение когнитивных функций у пациентов с длительным течением заболевания в большинстве случаев связано с возрастными изменениями, а не с эпилепсией. Основное нарушение когнитивных функций происходит изначально, на ранних стадиях болезни. Даже успешное лечение существенно не влияет на имеющуюся глубокую деменцию. Незначительное, ситуационное улучшение когнитивных функций возможно при назначении АЭП «нового поколения», имеющих преимущества переносимости и лучшего влияния на показатели качества жизни [42].

Помимо этого установлено, что имеется диссонанс между объективным улучшением клинической картины в результате успешного лечения и субъективным незначительным улучшением качества жизни согласно мнению больных.

При анализе фактора, влияющего на качество жизни, необходимо учитывать многие его параметры, имеющие различный удельный вес. Прежде всего это его наличие, например, вызывают АЭП побочные эффекты или нет; модальность фактора (побочный эффект проявлялся в тошноте или увеличении веса); интенсивность фактора (на сколько килограммов увеличился вес; в какой степени неприятна тошнота); частота встречаемости фактора (как часто менялся вес, сколько раз в день возникала тошнота); на какой параметр качества жизни влияет фактор (наличие тошноты не является противопоказанием для приёма

на работу, а вот развившаяся полнота не позволит работать агентом по продаже средств для похудения); отношение пациента к фактору.

Ранняя и эффективная терапия должна быть направлена на снижение частоты припадков и вероятности развития эпилептического статуса. Кроме того, следует уделять внимание сопутствующим заболеваниям, последствиям инвалидности и зависимости от других лиц [589].

При коморбидности необходимо изучать влияние на качество жизни не только самой эпилепсии, но и сопутствующей патологии [652].

Врачу следует осуществлять не только медицинские мероприятия, но также и психологическую коррекцию [298]. Порой для улучшения качества жизни пациентов необходимо проводить психологическое обследование не только их самих, но и лиц, ухаживающими за ними, с целью улучшения взаимоотношений [559, 589].

В современных клинических исследованиях при изучении действия препарата оценка качества жизни пациента становится общепринятой практикой [273].

Введение в клиническую практику методик оценки качества жизни больных эпилепсией позволяет осуществлять мониторинг лечебно-реабилитационных мероприятий. Врач не должен ограничивать себя и пациента только клиническими проявлениями болезни, необходимо учитывать также психологические и социальные аспекты. Всё это требует значительных усилий, проверки и перепроверки получаемых данных. Только комплексная оценка и коррекция позволяют улучшить качество жизни больного.

Глава 15

ОПЕРАТИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА И ОБЕЗБОЛИВАНИЕ У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ

Введение. Согласно широко распространённому мнению, у пациентов с эпилепсией проведение различных хирургических и стоматологических манипуляций связано с большим риском. Несмотря на то что ухудшение течения эпилепсии после медицинских вмешательств описывается в литературе крайне редко, потенциальная возможность подобных осложнений очень беспокоит как врачей, так и самих пациентов.

Излишние опасения связаны с тем, что большая часть медицинского персонала плохо знает причины, клинические проявления эпилепсии и способы оказания первой помощи больным.

Это ведёт к неоправданному консерватизму, который способен нанести серьёзный вред. Например, стимуляция родов и кесарево сечение у женщин с эпилепсией проводятся в 2–4 раза чаще, чем у других категорий беременных, притом что эпилепсия сама по себе не является показанием к проведению данных вмешательств. С другой стороны, искусственные роды или кесарево сечение должны применяться в плановом (у женщин с еженедельными судорожными приступами в течение последнего триместра) или экстренном (в случае генерализованного приступа во время родов или слабости родовой деятельности) порядке.

При анализе потенциального риска медицинской манипуляции для больного с эпилепсией следует учитывать влияние анестетиков, сопутствующих медикаментов, собственно оперативного пособия, возможной боли, стрессовой ситуации.

Перед проведением медицинских процедур у пациентов с эпилепсией следует ответить на следующие вопросы:

- что можно предпринять до начала, во время и после вмешательства для снижения риска приступов;
- как подготовить медицинский персонал к возможным приступам и обучить его оказанию помощи при их возникновении;
- как определить потенциальный риск того или иного вмешательства;
- каково потенциальное влияние анестетиков, анальгетиков и других препаратов на «порог приступов», а также их взаимодействие с АЭП;
- каким образом можно дифференцировать эпилептические и другие виды приступов, происходящих во время медицинских манипуляций.

Различные пароксизмы, происходящие во время или после медицинских процедур, не обязательно являются эпилептическими приступами.

У огромного числа больных психогенные приступы происходят преимущественно во время общения с врачом или проведения каких-либо процедур. Кроме того, боль и/или стресс — типичный провокатор синкопальных состояний различной этиологии, при которых в свою очередь нередко наблюдаются судороги.

Рефлекторная брадикардия или гипотония, возникшие вследствие проколов вены, электромиографии или операций под местной анестезией, могут проявляться тонико-клоническими приступами [438]. Подобные эпизоды обычно длятся не более 2 минут и могут сопровождаться некоторой постприступной спутанностью. Разумеется, данные состояния не требуют назначения АЭП, в ряде случаев применяются антихолинергические препараты.

Подготовка больных эпилепсией к операции. Перед проведением хирургических вмешательств у больных эпилепсией следует соблюсти ряд простых предосторожностей. Прежде всего следует избегать факторов, провоцирующих приступы.

Продолжение приёма ежедневно используемых препаратов. В связи с тем что пропуск препарата — одна из самых частых причин приступов, врач должен быть уверен, что пациент продолжает регулярно принимать АЭП. Несмотря на то что перед большинством операций нельзя есть и пить как минимум в течение 8 ч, пациенту следует принять лекарство, запив его несколькими глотками воды.

Больные должны продолжать приём АЭП, чтобы концентрация препарата в плазме не упала ниже терапевтического уровня. В случае

если пероральный приём препаратов невозможен (оперативные вмешательства на органах ЖКТ), а парентеральная форма отсутствует, ряд из них может быть введён ректально. Например, карбамазепин используется как растёртый в порошок таблетированный препарат, смешанный с 20% раствором этанола и метгидроксицеллюлозой. Дозировка карбамазепина для ректального введения соответствует пероральной, пик концентрации достигается через 4–8 ч после введения, уровень всасывания составляет 80%. Может отмечаться слабительный эффект. Для ряда других распространённых в России АЭП имеются парентеральные формы (диазепам, вальпроаты, леветирацетам). Тиопентал натрия является структурным аналогом фенобарбитала.

Нормализация сна. Бессонница, часто возникающая у больных накануне медицинских вмешательств, также является частым провокатором приступов, и её следует избегать, например, назначив пациенту низкие дозы бензодиазепинов.

Прекращение приёма алкоголя. Больные, регулярно употребляющие алкоголь, должны полностью прекратить его приём как минимум за 4 дня до операции, чтобы снизить риск приступов, связанных со снижением концентрации алкоголя в крови.

Премедикация с целью седации и/или обезбоживания. Для успокоения пациента во время транспортировки в операционную, а также облегчения введения в наркоз используются бензодиазепины (диазепам, мидазолам, лоразепам), антигистаминные препараты (гидроксизин), барбитураты и наркотики (морфин и др.). Про- и антиконвульсивные эффекты данных медикаментов рассмотрены ниже.

Снижение риска интраоперационных (аспирация, геморрагии) и постоперационных (тошнота и рвота) осложнений. Негативные последствия аспирации объясняются большим объёмом (> 25–30 мл) и низкой кислотностью (рН < 2,5) аспирированного желудочного сока. Соответственно, для их уменьшения используются препараты, повышающие рН или снижающие объём содержимого желудка. Антагонисты H₂-гистаминовых рецепторов (циметидин, ранитидин и др.) снижают кислотность желудочного сока и часто назначаются пациентам с высоким риском аспирации (тучным, с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы и т.д.).

Хотя подобные препараты не обладают проконвульсивным эффектом, циметидин может повышать плазменную концентрацию фенитоина, что требует её мониторинга. Метоклопрамид также часто назначается пациентам с риском аспирации по причине его способности повышать тонус нижнего сфинктера пищевода, облегчения эвакуации

желудочного содержимого и обладания противорвотным эффектом. Данный препарат имеет центральный и периферический антидофаминергический эффект. Метоклопрамид следует с осторожностью назначать больным эпилепсией, так как он может повышать частоту и тяжесть приступов [150].

Вальпроат натрия может вызывать тромбоцитопению или дисфункцию тромбоцитов. Причина развития данных осложнений остаётся неизвестной. Время кровотечения и подсчёт количества тромбоцитов — обязательные процедуры в прехирургическом обследовании пациентов, получающих вальпроаты. Также может быть полезным более углублённое исследование функции тромбоцитов, например оценка способности к адгезии и агрегации. Реальная опасность вальпроат-индуцированного кровотечения или усугубления в результате приёма препарата потери крови во время хирургических вмешательств не изучена. Следует избегать назначения вальпроатов пациентам, у которых планируются серьёзные оперативные вмешательства. Если больной уже принимает вальпроаты, следует избегать дозировок, превышающих 40 мг/кг/сут, так как гематологические побочные эффекты препарата могут быть дозозависимыми [447].

Анестезия у больных эпилепсией

Общая анестезия. Ингаляционные и внутривенные анестетики обладают про- и антиконвульсивным действием. Механизмы, лежащие в основе разнонаправленного влияния этих препаратов на ЦНС, остаются недостаточно изученными. Разные типы ответа пациентов на введение анестетика могут объясняться различиями в биодоступности, одновременным воздействием на возбуждающие и ингибиторные нейроны, разной скоростью поступления препарата и изменения его концентрации в сыворотке.

В зависимости от глубины анестезии данные препараты вызывают характерные изменения на ЭЭГ. На начальном этапе введения анестетиков характерно усиление бета-активности, которое затем сменяется прогрессирующим замедлением основной активности (вплоть до прямой линии) или формированием паттерна «вспышка–подавление». В послеоперационном периоде замедление обычно персистирует в течение нескольких дней и в редких случаях недель.

Как и общие анестетики, все галогензамещённые ингаляционные препараты обладают антиконвульсивным эффектом и способны останавливать эпилептический статус [534].

Среди летучих анестетиков галоган обладает наименьшим возбуждающим воздействием на ЦНС, энфлуран — наибольшим, изофлуран

и десфлуран занимают промежуточное положение [192, 193]. Изменение валентности этих соединений, которая зависит от степени фторирования атомов углерода, образующих эфирную связь с кислородом, может параллельно влиять на возбудимость коры мозга. Изофлуран, наименее фторированный и наиболее основной из этих эфиров, вызывает наименьшую реактивность коры [192]. Механизм индуцированной энфлураном гипервозбудимости у людей остаётся неизвестным. У животных энфлуран ингибирует синапсы и стимулирует возбуждающую нейротрансмиссию в кортикальных и субкортикальных областях [161].

Пациенты, использующие кетогенную диету, могут спокойно подвергаться общей анестезии. Во время оперативного вмешательства должны использоваться внутривенные препараты, не содержащие углеводов. В случае если пациенту предстоит длительная операция, следует обязательно мониторировать уровень глюкозы и pH. У больных на кетогенной диете гликемия, как правило, стабильна, но нередко развивается метаболический ацидоз, требующий назначения внутривенных бикарбонатов.

Энфлуран. Большинство анестезиологов избегают применения энфлурана у больных эпилепсией, так как он способен снижать «порог приступов». У детей и взрослых без эпилепсии в анамнезе энфлуран может вызывать эпилептиформную активность, сопровождающуюся миоклонусом лица или конечностей, а иногда генерализованными тонико-клоническими судорогами [163, 351, 423]. У пациентов с эпилепсией повышается амплитуда (но не частота) спайковой активности на ЭЭГ [351]. Эпилептогенный очаг может быть активирован при применении энфлурана у пациентов во время хирургического лечения эпилепсии [261, 492]. По мере углубления наркоза энфлураном на ЭЭГ выявляются высокоамплитудные спайки и спайк-волны, переходящие в феномен «вспышка–подавление». Несмотря на то что низкие концентрации (1–1,5%) энфлурана, использующиеся у пациентов с нормальным PaCO₂ (40 мм рт. ст.), редко провоцируют приступы, повышение концентрации препарата до 2–3% или гипервентиляция ассоциируются с высоким риском приступов [509]. Гипервентиляция, ведущая к повышению PaCO₂ от 20 до 40 мм рт. ст., так же влияет на риск приступов, как и снижение концентрации энфлурана на 1%. В связи с тем что гипервентиляция часто используется анестезиологами для уменьшения мозгового кровотока и внутричерепного давления, следует избегать назначения энфлурана в случаях, когда она показана. Повышение PaCO₂ с 40 до 60 мм рт. ст. увеличивает минимальную концентрацию энфлурана, при которой происходят приступы, на 1% [162].

Генерализованные тонико-клонические и миоклонические приступы после наркоза энфлураном могут происходить как в раннем послеоперационном периоде, так и в течение нескольких дней после вмешательства. Роль других нейротропных препаратов в подобных случаях остаётся неясной [528]. Проконвульсивный эффект может быть следствием воздействия на организм органических и неорганических фторированных производных энфлурана [187].

Хотя диазепам и тиопентал нередко используются анестезиологами как антиконвульсивные препараты, существуют данные, что их применение потенцирует эпилептиформную активность, спровоцированную применением энфлурана [216]. Закись азота подобным эффектом не обладает [509].

Галотан имеет антиконвульсивный эффект и может прекращать эпилептический статус. В случае если он не комбинируется с другими анестетиками, галотан не повышает возбудимость ЦНС [158]. Описано несколько редких случаев провокации эпилептических приступов галотаном, использовавшимся совместно с закисью азота [556]. В редких случаях острые волны с максимальной амплитудой в области вертекса регистрируются в течение недели после операции под галотановым наркозом. Одной из причин этого может служить эпилептогенный метаболит галотана — трифторуксусная кислота [161].

Изофлуран — наиболее часто используемый ингаляционный анестетик. Это изомер энфлурана, обладающий минимальным эпилептогенным потенциалом [192]. Препарат имеет выраженное антиконвульсивное действие и способен как останавливать лекарственно-индуцированные судороги у животных, так и прекращать эпилептический статус у людей (при вдыхании смеси, содержащей 0,5–3% изофлурана) [394, 395]. Описано несколько редких случаев провокации эпилептических приступов изофлураном, использовавшимся совместно с закисью азота [313]. Изофлуран снижает частоту и ограничивает зону распространения спайков на электрокортикограмме у пациентов с эпилепсией [351].

Севофлуран — ингаляционный анестетик, который может вызывать дозозависимые эпилептиформные разряды на ЭЭГ при хирургическом уровне анестезии и является более эпилептогенным, чем изофлуран [344, 353]. Введение препарата может провоцировать появление эпилептиформной активности у детей с эпилепсией или без неё в анамнезе [198, 397]. У детей в возрасте до 5 лет применение севофлурана ассоциировалось с судорожными приступами в редких случаях [68].

Пациенты с резистентной эпилепсией, получавшие препарат в дозе 0,5 МАК, имели достоверно меньшую представленность спайков на ЭЭГ по сравнению с больными, получавшими 1,5 МАК [410]. У пациентов без эпилепсии электроэнцефалографические и клинические проявления приступов наблюдались при дозах от 2 МАК [353].

Использование мидазолама, тиопентала или закиси азота предотвращает появление эпилептиформной активности, спровоцированной севофлураном [351, 518].

Закись азота обладает достаточно низким эпилептогенным потенциалом и широко используется для анестезии пациентов с эпилепсией и без неё [492, 527]. Препарат существенно не влияет на возбудимость нейронов лимбической системы [97]. Из 11 пациентов с эпилепсией, подвергнутых анестезии закисью азота в связи с необходимостью стоматологического лечения, у 9 не было выявлено никаких изменений на ЭЭГ во время наркоза, а у 2 отмечалось снижение частоты эпилептиформных разрядов [527].

Барбитураты. В зависимости от используемой дозы некоторые барбитураты обладают про- и антиконвульсивными свойствами: низкие дозы препаратов у больных эпилепсией могут ассоциироваться с приступами, высокие — ведут к формированию феномена «вспышка-подавление».

Тиопентал используется для прекращения приступов, в том числе и вызванных передозировкой местных анестетиков. Проконвульсивный эффект тиопентала меньше, по сравнению с метогекситалом, он реже провоцирует эпилептиформную активность у пациентов с эпилепсией [629]. Тиопентал может быть более предпочтительным препаратом для введения в наркоз, чем метогекситал [591].

Метогекситал — метилбарбитурат ультракороткого действия, не вызывающий приступов у пациентов без эпилепсии. Препарат может провоцировать такие двигательные феномены, как икота, тремор и аномальные движения мышц [492]. У больных эпилепсией электрографические и клинические проявления приступов могут наблюдаться после внутривенного (0,5–1,0 мг/кг), внутримышечного (10 мг/кг) или ректального (25 мг/кг) введения [509, 534].

Низкие дозы метогекситаля (< 0,5 мг/кг) могут провоцировать интентальные и иктальные эпилептиформные разряды у пациентов с эпилепсией во время электрокортикографии [554]. Активирующий эффект метогекситаля, очевидно, присущ исключительно пациентам с ФЭ, у которых препарат провоцирует эпилептиформную активность в 72% случаев [505]. По-видимому, препарат, использующийся как

средство для вводного наркоза, не провоцирует приступы у пациентов с генерализованной эпилепсией [505, 591]. В высоких дозах метогекситал подавляет эпилептиформную активность и ведёт к уплощению ЭЭГ. Данный эффект препарата лежит в основе метогекситалового теста подавления, использующегося в прехирургическом исследовании у пациентов с резистентной эпилепсией и феноменом вторичной билатеральной синхронизации или мультифокальными разрядами на ЭЭГ для выявления первичного очага [629].

Особую ценность данное исследование представляет у пациентов с резистентной височной эпилепсией. Доза метогекситала постепенно наращивается от 0,5 до 1,0 мг/кг до тех пор, пока не будет регистрироваться изолиния или единственный фокус эпилептиформной активности. В случае достижения изолинии постепенное снижение концентрации препарата может помочь выявить первичный очаг, появляющийся по мере восстановления амплитуды электроэнцефалограммы.

Этомидат — небарбитуратовый гипнотик и анестетик ультракороткого действия. Препарат пользуется популярностью из-за способности стабилизировать функции сердечно-сосудистой системы. Введение этоמידата сопровождается произвольными движениями у 10–70% пациентов. Они могут быть довольно сильными и имитировать приступы. У пациентов без эпилепсии во время миоклоний скальпная ЭЭГ не выявляет эпилептиформной активности [231, 403]. Подобные двигательные проявления являются дозозависимыми и регистрируются при использовании высоких доз препарата [231]. Предотвратить миоклонус позволяет введение небольшой части препарата за 50 с до основной дозы [231]. Этомидат в дозе 0,2 мг/кг способен активировать эпилептогенные очаги у пациентов с эпилепсией в течение 30 с после введения и используется интраоперационно с этой целью [238].

Несмотря на отсутствие серьёзных данных о том, что препарат способен провоцировать приступы у пациентов без эпилепсии, эпилептиформная активность выявлялась у 6 из 30 больных, которым применялся вводный наркоз этомидатом по поводу операции замены клапанов сердца [403].

Бензодиазепины — мощные и эффективные антиконвульсанты, часто используемые для лечения эпилептического статуса [492]. Внутривенный мидазолам может быть более эффективным при рефрактерном статусе, чем другие препараты данной группы [548]. Тем не менее диазепам, по некоторым данным, может провоцировать приступы у пациентов с синдромом Леннокса–Гасто, а также снижать порог приступов у больных, получивших наркоз энфлураном [653].

У пациентов с эпилепсией бензодиазепины могут использоваться перед оперативным вмешательством для купирования тревоги. Кроме того, данные препараты (с учётом их фармакокинетики и продолжительности действия) применяются для предотвращения приступов во время выхода из наркоза, когда за счёт прекращения действия системных анестетиков у больных эпилепсией повышается риск развития приступов. Следует отметить, что у пациентов, отмечающих в анамнезе приступы в послеоперационном периоде, для снижения риска во время выхода из наркоза, помимо применения низких доз бензодиазепинов, используется и увеличение дозы обычных АЭП (увеличение дозы пероральных препаратов перед операцией или внутривенное введение во время вмешательства).

Опиаты. У пациентов без эпилепсии применение стандартных доз наркотических анестетиков не связано с риском развития приступов. Тем не менее высокие дозы опиатов способны их провоцировать. Практика показывает, что нередко «эпилептические приступы» после введения опиатов представляют собой миоклонии, напряжение мышц и другие лекарственно-индуцированные двигательные акты, не имеющие эпилептической природы [492]. В подобных случаях одновременная регистрация скальпной ЭЭГ и ЭМГ не выявляет эпилептиформной активности.

У пациентов с эпилепсией высокие дозы опиатов иногда провоцируют приступы. В подобных случаях рутинная ЭЭГ может быть неинформативной, и для выявления эпилептиформной активности должна использоваться электрокортикография.

Морфин. У здоровых людей стандартные дозы морфина практически не влияют на вероятность развития приступов. Однако было описано возникновение приступов после эпидурального введения морфина пациенту с эпилепсией, а также неудачного интратекального введения препарата онкологическому больному без приступов в анамнезе. У животных очень высокие дозы внутривенного морфина могут вызывать эпилептические приступы.

Фентанил. Миоклонии и мышечная ригидность, отмечавшиеся у пациентов при введении высоких доз фентанила или его аналогов, послужили причиной сообщений о том, что данные препараты способны провоцировать приступы. Следует, впрочем, отметить, что вышеуказанные сообщения базировались исключительно на результатах внешнего осмотра и не были подтверждены регистрацией эпилептиформной активности на ЭЭГ [576, 599]. Параллельная регистрация ЭЭГ и ЭМГ во время введения в наркоз фентанилом не выявила эпи-

лептиформной активности у пациентов с грубой мышечной ригидностью или другими типами движений, которые можно было бы трактовать как приступы.

У 8 из 9 пациентов с ФЭ фентанил индуцировал эпилептиформную активность на электрокортикограмме [658]. У 4 из этих пациентов эпилептиформная активность не соответствовала очагу эпилепсии. Некоторые эпилептологические центры используют фентанил и его аналоги для усиления интериктальной эпилептиформной активности в амигдале или гиппокампе [470].

У 104 пациентов, получавших комбинированную анестезию фентанилом в сочетании с дроперидолом, ни в одном случае не было выявлено ни приступов, ни эпилептиформной активности на ЭЭГ [596].

Кетамин — препарат, обладающий про- и антиконвульсивными свойствами. Из 8 стоматологических пациентов, у которых для анестезии использовался кетамин, у 2 отмечались фокальные моторные, а у 1 — генерализованные судорожные приступы [120]. У некоторых пациентов с ранее выявленной эпилептиформной активностью введение кетамина в дозе 2–4 мг/кг провоцировало развитие ЭЭГ-картины приступов [253]. У всех таких больных, впрочем, картина ЭЭГ в течение недели вернулась к исходному уровню [120].

Кетамин должен использоваться с осторожностью у пациентов с эпилепсией. Если во время введения препарата произошли приступы, продолжать его введение с целью углубления анестезии нецелесообразно, показано применение бензодиазепинов или барбитуратов [724].

Согласно другим данным, кетамин не провоцировал возникновение эпилептиформной активности или приступов у пациентов с эпилепсией [178, 199]. Учитывая наличие у препарата как угнетающего, так и стимулирующего влияния на ЦНС, пациентам с эпилепсией перед применением кетамина показана премедикация с использованием седативных и/или антиэпилептических препаратов.

Пропофол нередко провоцирует спонтанные движения, которые не сопровождаются эпилептиформной активностью на ЭЭГ. При применении препарата описаны дистония, хорей, атетоз, опистотонус и другие типы двигательных нарушений.

Подобные расстройства, особенно происходящие в послеоперационном периоде, часто имитируют эпилептические приступы [168]. В редких случаях через 20–30 с после болюсного введения пропофола отмечается провокация эпилептиформной активности на электрокортикограмме у больных эпилепсией [338]. У пациентов, получающих баклофен, пропофол способен вызывать повторные тонико-клонические

приступы [469]. Приступы могут повторяться через 7–23 дня после анестезии пропофолом, что, вероятно, связано с наличием проконвульсивного эффекта у метаболитов препарата [158].

Впрочем, пропофол обладает мощным антиконвульсивным эффектом, что доказано как в экспериментах на животных, так и в клинической практике [144, 450]. Внутривенное капельное введение пропофола может остановить эпилептический статус, резистентный к другой терапии [489]. У пациентов с эпилепсией, подвергнутых стоматологическому лечению, введение пропофола в субтерапевтических дозах с целью седации не привело к провокации приступов или появлению эпилептиформной активности [423]. Препарат также успешно использовался для быстрого введения в наркоз у детей с эпилепсией, нуждающихся в проведении амбарбиталового теста [475].

Местная анестезия. Характер воздействия местных анестетиков на ЦНС зависит от их химической структуры, степени системной абсорбции в области введения, скорости проникновения через гематоэнцефалический барьер, особенностей биотрансформации и многого другого.

Возбуждающее влияние некоторых препаратов на головной мозг может объясняться селективным подавлением ингибиторных нейронов. Быстрое введение больших доз анестетиков может привести к тотальному угнетению активности нейронов без признаков (или с минимальными признаками) активации ЦНС.

Лидокаин обладает про- и антиконвульсивными эффектами, характер его воздействия на ЦНС зависит от концентрации препарата в крови. Низкие дозы лидокаина (2–3 мг/кг) используются для лечения эпилептического статуса. При повышении концентрации препарата в крови отмечаются симптомы интоксикации: онемение губ, тошнота, шум в ушах, а также двигательные проявления от едва заметного тремора до генерализованных судорог и комы. У животных введение лидокаина провоцирует эпилептиформную активность в амигдале и гиппокампе.

Дозы лидокаина, используемые для местной анестезии, могут вызвать токсические эффекты со стороны ЦНС в случае, если их ошибочно ввели внутривенно. Например, для эпидуральной анестезии в эпидуральное пространство препарат обычно вводится в дозе 5–8 мг/кг. Случайное попадание такой дозы лидокаина в сосудистое русло может вызвать эпилептический приступ. Помимо вышеописанной ситуации, системная концентрация лидокаина может достигать токсического уровня (что наблюдается обычно через 10–20 минут после инъекции) в связи с быстрой абсорбцией препарата в месте введения.

Зная о таких особенностях препарата, многие анестезиологи добавляют к лидокаину раствор адреналина, что замедляет абсорбцию и снижает пиковую концентрацию препарата в плазме. В случае недостаточной эффективности местной анестезии повторные инъекции лидокаина могут вызвать симптомы интоксикации (в том числе эпилептические приступы) в связи с тем, что повторное введение совпадает по времени с пиком абсорбции первой дозы препарата.

Высокие дозы лидокаина вызывают седацию. Повышение PaCO_2 снижает дозу лидокаина, необходимую для провокации генерализованной иктальной активности на ЭЭГ. Высокое PaCO_2 увеличивает мозговой кровоток, тем самым повышая количество анестетика, поступающего в ткань мозга, и помимо этого может непосредственно возбуждать амигдалу. По сравнению с пациентами в обычном состоянии, у которых гипервентиляция способна провоцировать эпилептические приступы за счёт снижения мозгового кровотока, при передозировке лидокаина она обладает противосудорожным эффектом.

В ряде случаев с целью местной анестезии лидокаин вводится внутривенно (внутривенная региональная анестезия). При данной методике кровоток в конечности прекращается наложением манжеты, после чего внутривенно вводится препарат. Используется 0,5% раствор лидокаина в дозе 3 мг/кг без добавления адреналина. Быстрое снятие манжеты (раньше чем через 20 минут после введения) может спровоцировать приступы за счёт массивного поступления лидокаина в системное кровообращение. Впрочем, подобный эффект не исключен даже в случае более позднего снятия манжеты. Некоторые специалисты несколько раз быстро снимают и вновь накладывают манжету, чтобы замедлить поступление препарата в системное кровообращение.

Пролонгированные производные лидокаина (мепивакаин и прилокаин) существенно не отличаются от него по своим фармакологическим эффектам.

Приступы, спровоцированные лидокаином, могут отвечать на терапию барбитуратами.

Бупивакаин оказывает токсическое действие на ЦНС в дозе более 4 г/мл, а эпилептические приступы описаны при ошибочном внутривенном введении 2,3 и 3,0 г/мл у двух пациенток, которым проводилась эпидуральная анестезия перед родами. Однако самый опасный токсический эффект препарата — не приступы, а фибрилляция желудочков.

Кокаин может вызывать электрические и клинические проявления приступов в опытах на животных, при этом регистрируется эпилептиформная активность, исходящая из амигдалы. «Антидотами»

при таких приступах могут быть хлорпромазин, резерпин, пиридоксин и другие препараты, но не традиционные антиконвульсанты.

Таким образом, кокаин может провоцировать приступы за счёт потенцирования норадренергической или дофаминергической нейротрансмиссии в амигдале.

Приступы при применении кокаина были описаны у 11-недельного младенца, получавшего 4% раствор препарата интраназально, а также у ребёнка, которому во время бронхоскопии орошали слизистую бронхов раствором кокаина.

Отёчная и воспалённая слизистая оболочка может абсорбировать избыточное количество кокаина, что чревато развитием приступов. Чтобы снизить риск подобного осложнения, у детей во время анестезии кокаином применяют бензодиазепины и барбитураты, а также местные вазоконстрикторы. Излишки препарата можно смывать со слизистой физиологическим раствором и другими инертными жидкостями.

Прокаин в низких дозах обладает антиконвульсивными свойствами. Однако в дозах 18–29 мг/кг препарат вызывает генерализованные тонико-клонические приступы.

Премедикация тиопенталом не могла предотвратить приступы, вызванные превышением дозы прокаина, однако введение тиопентала во время подобных приступов было эффективным. Производное прокаина — р-аминобензойная кислота — может предотвращать приступы, вызванные местными анестетиками. Это может объяснять низкую частоту возникновения генерализованных судорог во время длительной внутривенной инфузии прокаина.

Адьювантные препараты

Миорелаксанты. Ни один из миорелаксантов, одобренных FDA, не провоцирует эпилептиформной активности или приступов. Антиконвульсивный эффект также не описан ни для одного из препаратов данной группы. Аккумуляция лауданозина — метаболита атракурия безилата — может незначительно понизить порог судорожной готовности [110].

Большинство препаратов, блокирующих нервно-мышечную передачу, быстрее метаболизируются у пациентов, получающих АЭП, индуцирующие печеночные ферменты. Резистентность к атракурия безилату, векурония бромиду и их аналогам была описана у пациентов, длительное время получающих фенитоин [535, 536].

У больных, принимавших карбамазепин, время восстановления мышечной сократимости после введения векурония было существенно

короче обычного. Причиной этого явилось двукратное ускорение метаболизма препарата [74]. Дети, получавшие фермент-индуцирующие АЭП, быстрее восстанавливали двигательную активность после введения рокурония бромида [631].

Антихолинэстеразные препараты. Антихолинэстеразные препараты, использующиеся в анестезиологии, не продемонстрировали никакого влияния на частоту и тяжесть эпилептических приступов.

Холинблокаторы. Атропин обладает способностью подавлять эпилептиформную активность у пациентов с эпилепсией [293]. Также препарат может подавлять абсансы, как спонтанные, так и вызванные гипервентиляцией. Очевидно, это объясняется центральным холинблокирующим эффектом препарата [674].

Парацетамол подвергается ускоренному метаболизму у пациентов, получающих фенитоин и фенобарбитал. При этом может увеличиваться количество его токсичных метаболитов, что в свою очередь повышает риск развития эффекта передозировки парацетамолом.

Салицилаты конкурируют с фенитоином за связывание с белками плазмы. Несвязанная фракция фенитоина при приёме салицилатов может увеличиваться на 10–16%, её увеличение пропорционально количеству принятой ацетилсалициловой кислоты (от 900 до 3600 мг/сут). Несмотря на то что высокие дозы ацетилсалициловой кислоты могут несколько увеличить уровень свободного фенитоина и снизить его общую концентрацию, коррекции дозы фенитоина при приёме салицилатов обычно не требуется. Повышение концентрации свободной фракции вальпроатов может наблюдаться у пациентов, получающих ацетилсалициловую кислоту в дозе 15–30 мг/кг. В большинстве случаев данные изменения не имеют клинического значения.

Ибупрофен не продемонстрировал клинически значимого взаимодействия с антиконвульсантами или снижения порога судорожной готовности.

Эпилепсия и хирургические вмешательства. Нередко от невролога ждут ответа на вопрос о возможности оперативного лечения больных эпилепсией. Для этого необходимо тщательное обследование пациента с установлением характера и частоты приступов. Особое внимание следует уделить наличию в анамнезе эпизодов эпилептического статуса, так как это служит основанием отнесения пациентов к группе высокого риска. Дети с прогрессирующими неврологическими заболеваниями, сочетающимися с эпилепсией, нередко имеют врождённые нарушения метаболизма, которые усугубляют риск от самого оперативного вмешательства и применения анестезии.

Дети с дефектами дыхательной цепи митохондрий, такими как болезнь Ли и ряд других, которые предрасполагают к метаболическому ацидозу, имеют высокий риск внезапной или отсроченной декомпенсации респираторной функции. Очевидно, это объясняется негативным влиянием анестетиков на функцию митохондрий [240].

Также необходимо собрать полную информацию о характере предшествующей медикаментозной терапии, её эффективности, переносимости и наличии побочных эффектов. Следует также выяснить, какие сопутствующие препараты получает больной, чтобы учитывать возможность их взаимодействия с АЭП и/или анестетиками. Если эпилепсия у пациента находится под контролем и никаких изменений терапии в недавнем прошлом не было, определения уровня АЭП в плазме обычно не требуется.

Оральные АЭП целесообразно принимать утром перед операцией, запивая небольшим количеством воды.

Некоторые медикаменты в том случае, если доступна парентеральная форма и планируемое время вмешательства превышает период полужизни препарата, можно вводить внутривенно. Решение о применении внутривенных АЭП у пациентов, получающих препараты, доступные только в таблетированной форме, зависит от многих факторов, в том числе эффективности контроля приступов в предоперационном периоде, а также планируемой длительности вмешательства. В случае адекватного обследования и правильной подготовки больного к операции приступы во время или после неё наблюдаются крайне редко [270].

Концентрация АЭП в крови во время оперативного вмешательства может существенно меняться. Причиной этого служат конкуренция противосудорожных препаратов и анестетиков за связывание с белками плазмы и рецепторами нейронов головного мозга, изменение объёма распределения препаратов, просвета сосудов и количества циркулирующей крови. Концентрация карбамазепина в крови в послеоперационном периоде может подниматься в 2 раза, возвращаясь к норме через 7–10 дней после вмешательства. Уровень фенитоина также может повышаться. Для контроля за подобным осложнением необходимо определять плазменную концентрацию препаратов в послеоперационном периоде.

Токсические эффекты АЭП могут существенно затруднять восстановление пациентов после операции, с другой стороны, снижение концентрации препаратов может привести к эпилептическим приступам [396].

Нередко во время фокальных приступов с нарушением сознания или после генерализованных приступов пациенты могут проявлять

агрессию, что крайне опасно для самого больного и окружающих. В подобных случаях также недопустимо применение насилия, пациента следует успокоить, не раздражая его.

Стоматологические процедуры у пациентов с эпилепсией. Врачи, медсестры, зубные техники и другой персонал, проводящий медицинские манипуляции у больных эпилепсией, должны иметь хотя бы общие знания о характере приступов у пациента, применяемых им АЭП, а также правилах оказания первой помощи при эпилептических приступах. Например, приступ во время стоматологического лечения может испугать медицинских работников. В случае если они осведомлены о возможности таких приступов у больного, необходимости соблюдать спокойствие, внимательно наблюдать за пациентом и не пытаться любой ценой обездвижить его, вероятность неадекватного поведения персонала в ответ на приступ существенно снижается.

Стоматологические процедуры у пациентов с эпилепсией должны проводиться после тщательного сбора анамнеза и обследования пациента, включающего определение концентрации АЭП в плазме крови. Перед вмешательством следует избегать провокаторов приступов, например депривации сна или приёма алкоголя. Стоматологическая бригада должна быть информирована о клинических особенностях типов приступов, наблюдающихся у пациента, а также методах первой помощи при них. Пациентов, имевших приступы во время предшествующих амбулаторных стоматологических процедур, а также страдающих умеренными или выраженными когнитивными и поведенческими расстройствами, целесообразно госпитализировать для проведения лечения.

Было проведено сравнение эффективности и переносимости метогексита и местных анестетиков у пациентов с эпилепсией, подвергнутых лечению у стоматолога. После применения метогексита эпилептический приступ произошёл лишь у 1 больного из 200. Недостатками данного препарата были частые непроизвольные моторные акты (движения языка, икота, кашель) и длительная загруженность после окончания вмешательства.

Приступы во время или после стоматологических операций описаны при применении в качестве анестетиков метогексита и закиси азота. В данных исследованиях приступы чаще всего происходили у пациентов с недиагностированной эпилепсией или у пропустивших приём АЭП перед операцией.

Согласно другим данным, субтерапевтические дозы закиси азота и пропофола безопасно использовались с целью седации у пациентов с психическими расстройствами и эпилепсией. При использовании

данных препаратов приступы у больных, получающих адекватную терапию, практически никогда не наблюдались.

Заключение. У пациентов с эпилепсией, которым планируется проведение анестезии, важное значение имеет правильный сбор анамнеза с определением частоты и характера приступов, комплаентности, эффективности текущей терапии АЭП. Особенно важно выявление детей с тяжелой эпилепсией, в основе которой лежат врождённые нарушения метаболизма, так как у данной когорты больных проведение анестезии может привести к необратимым последствиям.

Также следует уделять внимание факторам, способным спровоцировать приступы. Хирурги и анестезиологи должны иметь представление о клинических особенностях приступов, которые могут произойти у больного, и правилах первой помощи при них. Пациент должен принимать АЭП до и после операции (может потребоваться коррекция дозы и/или кратности приёма лекарств) для снижения риска приступов и побочных эффектов. Необходимо учитывать возможность межлекарственного взаимодействия между АЭП и анестетиками. Большинство общих и местных анестетиков обладают про- и антиконвульсивными свойствами. За исключением энфлурана, ассоциирующегося с высоким риском приступов, все базовые анестетики могут безопасно использоваться у пациентов с эпилепсией, адекватно подготовленных к медицинским процедурам.

Риск приступов во время или после оперативного лечения минимален в случае, если соблюдаются общепризнанные рекомендации по ведению таких больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Авторы надеются, что epileптологи смогут извлечь из данной книги пользу для своей научной и практической деятельности.

Прийти к пониманию чего-то можно, только пройдя свой собственный непростой путь, полный исканий и размышлений. В чём проблема выбора пути? Выбрать — это прежде всего отказаться от чего-то другого и потом никогда не жалеть о принятом решении. А самое трудное — с честью пронести через всю свою жизнь бремя ответственности за свой выбор. Надеемся, что нам удалось облегчить тяжкий путь познания и терзаний выбора практического врача.

Обычно на первом занятии новичка начинают учить тому, без чего никак нельзя обойтись, на чём нужно основываться в дальнейшем. Например, в фигурном катании показывают, как правильно падать на лёд.

Мы старались показать основные, практические вещи, которые позволят врачу не только не ушибиться об лёд, но и не сесть в лужу.

Мы искренне надеемся, что эта книга поможет избежать крайностей в лечении, так как при усердии не по разуму физиологический маятник уходит в противоположную сторону, и человек загоняется в глубокую патологию.

Просматривая уже законченную работу, всегда можно найти упущения и недоделки. Не является исключением и данная книга. Отчасти такое положение может быть оправдано тем, что планирование диагностического обследования и лечения зависит от конкретной задачи, особенностей пациента, да и самого врача. Всё это невозможно предусмотреть. Однако это не снимает необходимости обсуждения общих закономерностей планирования диагностического и лечебного алгоритмов.

Эти упущения мы постараемся исправить в последующих публикациях.

Выражаем огромную благодарность рецензентам за их помощь в подготовке данной работы к печати. Уточнения, замечания и предложения будут приняты авторами с благодарностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авакян Г.Н. Вопросы современной epileптологии // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2015; 7 (4): 16–21.
2. Авакян Г.Н., Бадалян О.Л., Бурд С.Г., Ридер Ф.К., Воронина Т.А., Неробкова Л.Н. Спектральный и когерентный анализ пространственной организации биоэлектрической активности головного мозга у больных эпилепсией до и после лечения // *Нейродиагностика и высокие биомедицинские технологии*. 2006; 2: 91–96.
3. Алакова М.А., Котов А.С., Власов П.Н., Петрухин В.А., Елисеев Ю.В. Эпилепсия и беременность. Пособие для женщин с эпилепсией и их родственников. М.: Логос Пресс, 2012.
4. Алиханов А.А., Петрухин А.С. Нейровизуализация при эпилепсии: пособие для практикующих врачей. М.: Ленон, 2001.
5. Базилевич С.Н., Одинак М.М. Возможности и опыт применения методов нейровизуализации при эпилепсии // *Эpileптология в медицине XXI века: по матер. конф. с междунар. участием / Под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт. М., 2009. С. 287–291.*
6. Барлетова Е.И., Кременчугская М.Р., Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю., Миронов М.Б. Клиника и диагностика зрительных эпилептических аур // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012; 112 (6–2): 92–97.
7. Белова Ю.А., Рудакова И.Г., Котов А.С., Котов С.В. Эффективность лечения фокальной эпилепсии у больных, перенёсших инсульт // *Клиническая геронтология*. 2014; 20 (7–8): 6–8.
8. Газарян Л.М., Селянина Н.В., Каракулова Ю.В., Соснин Д.Ю. Содержание нейрегулина-1 после черепно-мозговой травмы и формирование посттравматической эпилепсии // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2019; 167 (2): 153–156. doi: 10.1007/s10517-019-04492-2. Epub 2019 Jun. 24. PubMed PMID: 31236887.
9. Гасто А. Терминологический словарь по эпилепсии: В двух ч. Ч. 1. Определения. М.: Медицина, 1975.
10. Глухова Л.Ю., Мухин К.Ю., Барлетова Е.И., Никитина М.А., Соборнова А.М., Кузьмич Г.В. Физиологические феномены сна на ЭЭГ, имитирующие эпилептиформную активность // *Русский журнал детской неврологии*. 2013; 8 (2): 3–14.
11. Гнездицкий В.В., Захаров С.М., Корепина О.С., Кошурникова Е.Е. Современные технологии длительного мониторинга ЭЭГ и поли-

- графических показателей в неврологической практике // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2009; 3 (1): 25–34.
12. *Гнездицкий В.В., Корепина О.С., Карлов В.А., Новоселова Г.Б.* Патологические знаки эпилептической и неэпилептической природы, выявляемые при бодрствовании и во сне во время амбулаторного и палатного мониторинга ЭЭГ: проблемы интерпретации // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (2): 30–40. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.2.030-040>.
 13. *Гроппа С.А., Киоса В.А., Хангану А.Т.* Особенности клинического полиморфизма острых эпилептических приступов // *Клинико-телеметрическое видео-ЭЭГ-исследование. Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2010; 2 (2): 6–9.
 14. Диагностические критерии эпилепсии. URL: <http://epiliga.ru/index/epilepsia/diagnostika/> (дата обращения: 05.03.2012).
 15. *Гохман Е.А., Гузева В.И., Гузева О.В., Гузева В.В., Касумов В.Р., Касумов Р.Д., Кабанов А.Ю., Куралбаев А.К.* Комплексная оценка клинико-инструментальных данных для обоснования тактики оперативного лечения больных с резистентными формами эпилепсии // *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. 2016; Том XXIII. № 3. С. 51–55.
 16. *Евсеев В.А., Давыдова Т.В., Ветрилэ Л.А., Грекова Н.А., Фомина В.Г.* Общность нейроиммунологических механизмов наркомании, алкоголизма, эпилепсии, неврогенных болевых синдромов // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2006; 7: 38–43.
 17. *Зенков Л.Р.* Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии). Руководство для врачей. 8-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2017.
 18. *Зубец А.Н., Тарба И.В.* Качество жизни в России // *Финансы*. 2013; 12: 68–70.
 19. *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.
 20. *Карлов В.А.* Судорожный эпилептический статус. М.: МЕДпресс-информ, 2003.
 21. *Карлов В.А., Власов П.Н., Кушлинский Н.Е.* Синдром катамениальной эпилепсии // В кн.: *Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. Руководство для врачей*. 2-е изд. М.: Издательский дом БИНОМ, 2019. С. 656–665.

22. *Китаева В.Е., Котов А.С.* Эффективность лечения пациентов с длительным течением медиальной височной эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2018; 10 (3): 31–37. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2018.10.3.031-037>.
23. *Котов А.С.* Комплаентность у больных эпилепсией // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010; 110 (11): 46–48.
24. *Котов А.С.* Предикторы фармакорезистентности эпилепсии у взрослых // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2012; 6 (1): 25–31.
25. *Котов А.С.* Противозипилептические препараты и аггравация приступов // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014; 114 (11–2): 32–36.
26. *Котов А.С.* Течение и прогноз симптоматических и криптогенных парциальных эпилепсий у взрослых: Дисс. ... на соискание ученой степени доктора медицинских наук. 2010.
27. *Котов А.С.* Тревога у страдающих эпилепсией пациентов // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013; 113 (4–2): 41–44.
28. *Котов А.С.* Эпилепсия и сон // *Журнал неврологии и психиатрии*. 2013; 7: 4–10.
29. *Котов А.С.* Эпилепсия у злоупотребляющих алкоголем и наркотиками больных // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015; 115 (10): 85–88.
30. *Котов А.С., Рудакова И.Г., Белова Ю.А.* Предикторы эффективности лечения симптоматических и криптогенных парциальных эпилепсий у взрослых // *Альманах клинической медицины*. 2006; XIII: 49–55.
31. *Котов А.С., Рудакова И.Г., Морозова О.С.* Факторы, снижающие общую оценку связанного со здоровьем качества жизни у больных эпилепсией // *Неврологический журнал*. 2011; 16 (1): 10–14.
32. *Котов А.С., Руденко А.М.* Клинические аспекты лобных эпилепсий у взрослых // *Неврологический журнал*. 2010; 15 (5): 11–15.
33. *Котов А.С., Руденко А.М.* Криптогенные и симптоматические височные эпилепсии у взрослых // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2009; 3 (2): 9–13.
34. *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.
35. *Котов А.С., Толстова Н.В.* К вопросу об идиопатических генерализованных и криптогенных фокальных эпилепсиях у подростков и молодых взрослых // *Неврологический журнал*. 2012; 1: 21–25.

36. Котов А.С., Толстова Н.В. Провокаторы приступов у взрослых больных с симптоматическими и криптогенными фокальными эпилепсиями // Клиническая неврология. 2010; 1: 17–21.
37. Котов А.С., Фирсов К.В. Сбор анамнеза и осмотр у пациентов с эпилепсией. Клиническая лекция // РМЖ. Медицинское обозрение. 2019; 7: 4–7.
38. Котов А.С., Фирсов К.В. Эпилепсия и беременность. Клиническая лекция // РМЖ. Медицинское обозрение. 2019; 11 (1): 25–30.
39. Котов А.С., Фирсов К.В., Фролова В.М. Лабораторные анализы у пациентов с эпилепсией // Клиническая лекция. РМЖ. 2019; 4: 18–20.
40. Котов С.В., Рудакова И.Г., Котов А.С. Эпилепсия у взрослых. — М.: Пульс, 2008. — 332с.
41. Котов С.В., Мухин К.Ю. Заболевания половых желёз // Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях. — М.: Медицина, 2001. — С. 220–256.
42. Котов С.В., Рудакова И.Г., Морозова О.С. Влияние современных антиэпилептических препаратов на качество жизни больных эпилепсией // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008; 3: 36.
43. Крылов В.В., Теплышова А.М., Мутаева Р.Ш., Яковлев А.А., Каймовский И.Л., Асратян С.А., Синкин М.В., Кордонская О.О., Трифонов И.С., Гехт А.Б. Посттравматические приступы: проспективное когортное исследование // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018; 118 (10–2): 3–8. doi: 10.17116/jnevro20181181023. Russian. PubMed PMID: 30698538.
44. Маковецкий М.Л. Форма эпилепсии, зависящая от половых стероидов // Клиническая патофизиология. 2017; 23 (2): 89–90.
45. Марьенко Л.Б. Терапевтический патоморфоз эпилепсии в свете результатов лечения препаратами разных поколений // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014; 114 (4–2): 18–22.
46. Мильчакова Л.Е. Эпидемиология эпилепсии в отдельных субъектах Российской Федерации: эпидемиология, клиника, социальные аспекты, возможности оптимизации фармакотерапии. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2008; 32 с. URL: <http://medical-diss.com/docreader/275258/a#?page=1>. Дата обращения: 03.02.2017.
47. Миронов М.Б., Мухин К.Ю., Абрамов М.О., Бобылова М.Ю., Красильщикова Т.М., Петрухин А.С. Видео-ЭЭГ-мониторинг в диагностике миоклонических абсансов // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 8 (1): 66–74. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2016.8.1.066-074>.

48. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Глухова Л.Ю. Эпилепсия: атлас электроклинической диагностики. М., 2004. С. 389–406.
49. Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. М.: Арт-Бизнес-Центр, 2000.
50. Петрухин А.С., Мухин К.Ю., Благодскова Н.К., Алиханов А.А. Эпилептология детского возраста. М., 2000.
51. Редакционная статья. Рекомендации Экспертного совета по нейрофизиологии Российской противоэпилептической лиги по проведению рутинной ЭЭГ // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 8 (4): 99–108.
52. Рудакова И.Г., Белова Ю.А., Котов А.С. Фармакорезистентная эпилепсия поддаётся лечению // Вестник эпилептологии. 2013; 1: 3–7.
53. Рудакова И.Г., Котов С.В., Котов А.С. Возрастные аспекты эпилепсии у взрослых // Нервные болезни. 2007; 4: 2–9.
54. Руденко А.М., Котов А.С. Депрессивные расстройства у больных эпилепсией. М., 2009.
55. Фирсов К.В., Котов А.С. Многолетний катамнез у пациентов с кататрофическими формами эпилепсии // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019; 11 (4): 77–81. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-4-77-81.
56. Фирсов К.В., Амирханян М.Г., Котов А.С. Информативность магнитно-резонансной томографии у взрослых больных с резистентными фокальными эпилепсиями // Клиническая геронтология. 2019; 25 (7–8): 44–47. DOI:10.26347/1607-2499201907-08044-047.
57. Фирсов К.В., Амирханян М.Г., Котов А.С. Можно ли предсказать эффективность лечения фокальных эпилепсий у взрослых? // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019; 11 (4): 312–320. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.4.312-320.
58. Фирсов К.В., Амирханян М.Г., Котов А.С. Пациенты с резистентной фокальной эпилепсией: что влияет на качество жизни? // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019; 11 (3): 233–243. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.3.233-243.
59. Фирсов К.В., Котов А.С. Наблюдательное исследование информативности рутинной ЭЭГ и ночного ЭЭГ-видеомониторинга у взрослых пациентов с эпилепсией в условиях реальной клинической практики // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019; 11 (2): 153–163. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.2.153-163.
60. Фролова В.М., Котов А.С., Фирсов К.В. Эпилептический статус у детей. Клиническая лекция // РМЖ. Медицинское обозрение. 2019; 5: 37–40.

61. Хачатрян С.Г., Тунян Ю.С. Дифференциальная диагностика ночных эпилептических и неэпилептических пароксизмальных феноменов у взрослых // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013; 5 (3): 59–64.
62. Шалькевич Л.В., Львова О.А. К вопросу о новых дефинициях эпилепсии // Астраханский медицинский журнал. 2014; 9 (2): 29–34.
63. Abdallah M.A., Xie C., Ahmed K.M., Hericks A.J. Chemical Meningitis and Status Epilepticus Caused by Accidental Epidural Administration of Digoxin // S D Med. 2019 Jul.; 72 (7): 310–312. PubMed PMID: 31461586.
64. Aboukasm A., Mahr G., Gahry B.R. et al. Retrospective analysis of the effects of psychotherapeutic interventions on outcomes of psychogenic nonepileptic seizures // Epilepsia. 1998; 39 (5): 470–473.
65. Acharya U.R., Bhat S., Adeli H., Adeli A. Computer-aided diagnosis of alcoholism-related EEG signals // Epilepsy Behav. 2014 Dec; 41: 2 57–63. doi: 10.1016/j.yebeh.2014.10.001. Epub 2014 Nov. 7. Review. PubMed PMID: 25461226.
66. Adcock J.E., Panayiotopoulos C.P. Occipital lobe seizures and epilepsies // J. Clin. Neurophysiol. 2012 Oct; 29 (5): 397–407. doi: 10.1097/WNP.0b013e31826c98fe. Review. PubMed PMID: 23027097.
67. Agakhani Y., Bagshaw A.P., Benar C.G. et al. fMRI activation during spike and wave discharges in idiopathic generalized epilepsy // Brain. 2004; 127: 1127–1144.
68. Akeson J., Didriksson I. Convulsions on anaesthetic induction with sevoflurane in young children // Acta Anaesthesiol. Scand. 2004; 48: 405–407.
69. Akimura T., Fuji M., Ideguchi M. et al. Ictal onset and spreading of seizures of parietal lobe origin // Neurol. Med. Chir. (Tokyo). 2003; 43: 534–540.
70. Alessio A., Kobayashi E., Damasceno B.P. et al. Evidence of memory impairment in asymptomatic individuals with hippocampal atrophy // Epilepsy Behav. 2004; 5 (6): 981–987.
71. Aliberti V., Grunewald R.A., Panayiotopoulos C.P. et al. Focal electroencephalographic abnormalities in juvenile myoclonic epilepsy // Epilepsia. 1994; 35: 297–301.
72. Alldredge B.K., Lowenstein D.H., Simon R.P. Placebo-controlled trial of intravenous diphenylhydantoin for short-term treatment of alcohol withdrawal seizures // Am. J. Med. 1989; 87: 645–648.
73. Allendorfer J.B., Nenert R., Hernando K.A., DeWolfe J.L., Pati S., Thomas A.E., Billeaud N., Martin R.C., Szaflarski J.P. FMRI response to acute psychological stress differentiates patients with psychogenic nonepileptic seizures from healthy controls — A biochemical and neuro-

- imaging biomarker study // Neuroimage Clin. 2019 Aug. 6; 24: 101967. doi: 10.1016/j.nicl.2019.101967. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31446314; PubMed Central PMCID: PMC6718876.
74. Alloul K., Whalley D.G., Shutway F. et al. Pharmacokinetic origin of carbamazepine-induced resistance to vecuronium neuromuscular blockade in anesthetized patients // Anesthesiology. 1996; 84: 330–339.
75. Al-Qudah A.A., Abu-Sheik S., Tamimi A.F. Diagnostic value of short duration outpatient video electroencephalographic monitoring // Pediatr Neurol. 1999; 21 (3): 622–625.
76. Alshahrani A.M., Pathan A., Alruwais J.F., Alduhayshi A.M. Knowledge, attitude, and believes of epilepsy in local communities of Saudi Arabia // J. Family Med. Prim. Care. 2019 Mar.; 8 (3): 1065–1069. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_425_18. PubMed PMID: 31041252; PubMed Central PMCID: PMC6482760.
77. Andermann F., Berkovic S. Idiopathic generalized epilepsy with generalized and other seizures in adolescence // Epilepsia. 2001; 42: 317–320.
78. Anderson G.D. A mechanistic approach to antiepileptic drug interactions // Ann. Pharmacother. 1998 May; 32 (5): 554–63. Review. PubMed PMID: 9606477.
79. Anderson G.D., Awan A.B., Adams C.A. et al. Increases in metabolism of valproate and excretion of 6 β -hydroxycortisol in patients with traumatic brain injury // Br. J. Clin. Pharmacol. 1998; 45: 101–105.
80. Andriola M.R., Ettinger A.B. Pseudoseizures and other nonepileptic paroxysmal disorders in children and adolescents // Neurology. 1999; 53 (5 Suppl. 2): S89–95.
81. Annegers J.F., Grabow J.D., Groover R.V. et al. Seizures after head trauma: a population study // Neurology. 1980; 30: 683–689.
82. Artama M., Isojarvi J.I., Auvinen A. Antiepileptic drug use and birth rate in patients with epilepsy — a population-based cohort study in Finland // Hum. Reprod. 2006.
83. Arzimanoglou A., Guerrini R., Aicardi J. Epilepsies with predominantly myoclonic seizures // In: Aicardi's epilepsy in children / Eds. A. Arzimanoglou R. Guerrini, J. Aicardi. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 58–80.
84. Asadi-Pooya A.A., Bahrami Z. Frequency of attacks in patients with psychogenic non-epileptic seizures // Epileptic Disord. 2019 Aug. 1; 21 (4): 371–374. doi: 10.1684/epd.2019.1077. PubMed PMID: 31366452.
85. Asadi-Pooya A.A., Emami M., Emami Y. Gender differences in manifestations of psychogenic non-epileptic seizures in Iran // J. Neurol. Sci. 2013 Sep. 15; 332 (1–2): 66–8. doi: 10.1016/j.jns.2013.06.016. Epub 2013 Jun. 30. PubMed PMID: 23820124.

86. *Asadi-Pooya A.A., Emami M.* Juvenile and adult-onset psychogenic non-epileptic seizures // *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2013 Sep.; 115 (9): 1697–700. doi: 10.1016/j.clineuro.2013.03.009. Epub 2013 Apr. 17. PubMed PMID: 23602431.
87. *Asadi-Pooya A.A., Sperling M.R.* Epidemiology of psychogenic nonepileptic seizures // *Epilepsy Behav.* 2015 May; 46: 60–5. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.03.015. Epub 2015 Apr. 14. Review. PubMed PMID: 25882323.
88. *Asadi-Pooya A.A., Valente K., Restrepo A.D., D' Alessio L., Homayoun M., Bahrami Z., Alessi R., Paytan A.A., Kochen S., Myers L., Sawchuk T., Buchhalter J., Taha F., Lazar L.M., Pick S., Nicholson T.* Adult-onset psychogenic nonepileptic seizures: A multicenter international study // *Epilepsy Behav.* 2019 Sep.; 98 (Pt. A): 36–39. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.06.013. Epub 2019 Jul 9. PubMed PMID: 31299530.
89. *Asadi-Pooya A.A.* Psychogenic nonepileptic seizures: a concise review // *Neurol. Sci.* 2017 Jun.; 38 (6): 935–940. doi: 10.1007/s10072-017-2887-8. Epub 2017 Mar. 8. Review. PubMed PMID: 28275874.
90. *Asadollahi M., Sperling M.R., Rabiei A.H., Asadi-Pooya A.A.* Drug-resistant parietal lobe epilepsy: clinical manifestations and surgery outcome // *Epileptic Disord.* 2017 Mar. 1; 19 (1): 35–39. doi: 10.1684/epd.2017.0893. PubMed PMID: 28256447.
91. *Asano E., Brown E.C., Juhász C.* How to establish causality in epilepsy surgery // *Brain Dev.* 2013 Sep.; 35 (8): 706–20. doi: 10.1016/j.braindev.2013.04.004. Epub 2013 May 15. Review. PubMed PMID: 23684007; PubMed Central PMCID: PMC3740064.
92. *Asconape J., Penry J.K.* Some clinical and EEG aspects of benign juvenile myoclonic epilepsy // *Epilepsia.* 1984; 25: 108–114.
93. *Assis T., Bacellar A., Costa G., Pires E., Nascimento O.* Predictors of early seizure recurrence among elderly inpatients admitted to a tertiary center: A prospective cohort study // *Epilepsy Behav.* 2019 Jul. 30; 98 (Pt. A): 145–152. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.07.004. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31374470.
94. *Ataoglu A., Ozcetin A., Icmeli C. et al.* Paradoxical therapy in conversion reaction // *J. Korean. Med. Sci.* 2003; 18 (4): 581–584.
95. *Avoli M., Rogawski M.A., Avanzini G.* Generalized epileptic disorders: an update // *Epilepsia.* 2001; 42: 445–457.
96. *Baang H.Y., Swingle N., Sajja K., Madhavan D., Shostrom V.K., Taraschenko O.* Towards Successes in the Management of Nonconvulsive Status Epilepticus: Tracing the Detection-to-Needle Trajectories // *J. Clin. Neurophysiol.* 2019 Aug. 29. doi: 10.1097/WNP.0000000000000630. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 314902].

97. *Babb T.L., Ferrer-Brechner T., Brechner V.L. et al.* Limbic neuronal firing rates in man during administration of nitrous oxide–oxygen or sodium thiopental // *Anesthesiology.* 1975; 43: 402–409.
98. *Bahi-Buisson N., Nabbout R., Plouin P. et al.* Recent advances in pathogenic concepts and therapeutic strategies in Rasmussen's encephalitis // *Rev. Neurol. (Paris).* 2005; 161 (4): 395–405.
99. *Banerjee P.N., Filippi D., Allen Hauser W.* The descriptive epidemiology of epilepsy — a review // *Epilepsy Res.* 2009 Jul.; 85 (1): 31–45. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2009.03.003. Epub 2009 Apr. 15. Review. PubMed PMID: 19369037; PubMed Central PMCID: PMC2696575.
100. *Bangar S., Shastri A., El-Sayeh H., Cavanna A.E.* Women with epilepsy: clinically relevant issues // *Funct. Neurol.* 2016 Jul.–Sep.; 31 (3): 127–34. Review. PubMed PMID:27678205; PubMed Central PMCID: PMC5115226.
101. *Baranowski C.J.* The quality of life of older adults with epilepsy: A systematic review // *Seizure.* 2018 Aug.; 60: 190–197. doi: 10.1016/j.seizure.2018.06.002. Epub 2018 Jun. 4. Review. PubMed PMID: 30031296.
102. *Barry E., Bergey G.K., Krumholz A. et al.* Posttraumatic seizure types vary with the interval after head injury // *Epilepsia.* 1997; 38 (Suppl 8): 49–50.
103. *Barry E., Krumholz A., Bergey G.K. et al.* Nonepileptic posttraumatic seizures // *Epilepsia.* 1998; 39: 427–431.
104. *Barry J.J., Atzman O., Morrell M.J.* Discriminating between epileptic and nonepileptic events: the utility of hypnotic seizure induction // *Epilepsia.* 2000; 41 (1): 81–84.
105. *Bauer J., Blumenthal S., Reuber M., Stoffel-Wagner B.* Epilepsy syndrome, focus location, and treatment choice affect testicular function in men with epilepsy // *Neurology.* 2004; 62 (2): 243–6.
106. *Bauer J., Klingmüller D.* Which antiepileptic drug for men with epilepsy? A critical epileptological and andrological review // *Nervenarzt.* 2008 Dec.; 79 (12): 1407–12, 1414–5. doi: 10.1007/s00115-008-2578-z. Review. German. PubMed PMID: 19023554.
107. *Bautista R.E., Ciampetti M.Z.* Expressive aprosody and amusia as a manifestation of right hemisphere seizures // *Epilepsia.* 2003; 44 (3): 466–467.
108. *Bazil C.W., Kothari M., Luciano D. et al.* Provocation of nonepileptic seizures by suggestion in a general seizure population // *Epilepsia.* 1994; 35 (4): 768–770.
109. *Bechtel K., Stoessel K., Leventhal J.M. et al.* Characteristics that distinguish accidental from abusive injury in hospitalized young children with head trauma // *Pediatrics.* 2004; 114: 165–168.

110. *Beemer G.H., Dawson P.J., Bjorksten A.R. et al.* Early postoperative seizures in neurosurgical patients administered atracurium and isoflurane // *Anaesth. Intens. Care.* 1989; 17: 504–509.
111. *Beghi M., Cornaggia C.M., Beghi E., LaFrance W.C. Jr.* Is drug treatment of psychogenic nonepileptic seizures effective? // *Epilepsy Behav.* 2019 Sep.; 98 (Pt. A): 288–289. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.06.025. Epub 2019 Jul. 12. PubMed PMID:31307921.
112. *Beleza P., Pinho J.* Frontal lobe epilepsy // *J. Clin. Neurosci.* 2011 May; 18 (5): 593–600. doi: 10.1016/j.jocn.2010.08.018. Epub 2011 Feb. 23. Review. PubMed PMID: 21349720.
113. *Bell G.S., Neligran A., Sander J.W.* An unknown quantity — the worldwide prevalence of epilepsy // *Epilepsia.* 2014; 55 (7): 958–962.
114. *Benbadis S.R.* The EEG in nonepileptic seizures // *J Clin Neurophysiol.* 2006 Aug.; 23 (4): 340–52. Review. PubMed PMID: 16885708.
115. *Benbadis S.R.* What can EEG-video monitoring do for you and your patients? // *J Fla Med Assoc.* 1997 Jun.–Jul.; 84 (5): 320–2. Review. PubMed PMID: 9260437.
116. *Benbadis S.R.* What type of EEG (or EEG-video) does your patient need? // *Expert Rev Neurother.* 2015 May; 15 (5): 461–4. DOI: 10.1586/14737175.2015.1029918. Epub 2015 Mar. 25. PubMed PMID: 25804449.
117. *Benbadis S.R., Agrawal V., Tatum W.O.* How many patients with psychogenic nonepileptic seizures also have epilepsy? // *Neurology.* 2001; 57 (5): 915–917.
118. *Benbadis S.R., Blustein J.N., Sunstad L.* Should patients with psychogenic nonepileptic seizures be allowed to drive? // *Epilepsia.* 2000; 41 (7): 895–897.
119. *Benbadis S.R.* How many patients with pseudoseizures receive antiepileptic drugs prior to diagnosis? // *Eur. Neurol.* 1999; 41 (2): 114–115.
120. *Bennett D.R., Madsen J.A., Jordan W.S. et al.* Ketamine anesthesia in brain damaged epileptics // *Neurology.* 1973; 23: 449–460.
121. *Berg A.T., Langfitt J., Shinnar S. et al.* How long does it take for partial epilepsy to become intractable? // *Neurology.* 2003; 60: 186–190.
122. *Berg A.T., Shinnar S.* The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review // *Neurology.* 1991; 41: 965–972.
123. *Bergey G.K.* Initial treatment of epilepsy: special issues in treating the elderly // *Neurology.* 2004 Nov. 23; 63 (10 Suppl. 4): S40–8. Review. PubMed PMID: 15557550.
124. *Berkovic S.F.* Genetics of epilepsy syndromes // In: *Epilepsy. A Comprehensive Textbook* / Eds. J.Jr. Engel, T.A. Pedley. Philadelphia: Lippincott Raven Publishers; 1998: 217–224.

125. *Bernasconi A., Bernasconi N., Natsume J. et al.* Magnetic resonance spectroscopy and imaging of the thalamus in idiopathic generalized epilepsy // *Brain.* 2003; 126: 2447–2454.
126. *Betjemann J.P., Lowenstein D.H.* Status epilepticus in adults // *Lancet Neurol.* 2015 Jun.; 14 (6): 615–24. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00042-3. Epub 2015 Apr. 20. Review. PubMed PMID: 25908090.
127. *Betts T., Boden S.* Diagnosis, management and prognosis of a group of 128 patients with non-epileptic attack disorder // Part I. *Seizure.* 1992; 1 (1): 19–26.
128. *Betts T., Boden S.* Diagnosis, management and prognosis of a group of 128 patients with non-epileptic attack disorder. Part II. Previous childhood sexual abuse in the aetiology of these disorders // *Seizure.* 1992; 1 (1): 27–32.
129. *Betts T.A.* Neuropsychiatry // In: *A Textbook of Epilepsy* / Eds. J. Laidlaw, A. Richens, D. Chadwick. 4^{ed}. Edinburgh; London: Churchill Livingstone; 1993: 397–457.
130. *Beyenburg S., Mitchell A., Schmidt D. et al.* Anxiety in patients with epilepsy: systematic review and suggestions for clinical management // *Epilepsy Behav.* 2005; 7 (2): 161–171.
131. *Bhatia M., Sinha P.K., Jain S. et al.* Usefulness of short-term video EEG recording with saline induction in pseudoseizures // *Acta Neurol. Scand.* 1997; 95 (6): 363–366.
132. *Bien C.G., Gleissner U., Sassen R. et al.* An open study of tacrolimus therapy in Rasmussen encephalitis // *Neurology.* 2004; 62: 2106–09.
133. *Bien C.G., Granata T., Antozzi C. et al.* Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: a European consensus statement // *Brain.* 2005; 128: 454–71.
134. *Bien C.G., Widman G., Urbach H. et al.* The natural history of Rasmussen's encephalitis // *Brain.* 2002; 125: 1751–59.
135. *Billiard M., Echenne B., Besset A. et al.* All-night polygraphic recordings in the child with suspected epileptic seizures, in spite of normal routine and post-sleep deprivation EEGs // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1981; 11: 450–460.
136. *Bjork M.H., Veiby G., Reiter S.C., Berle J.O., Daltveit A.K., Spigset O., Engelsen B.A., Gilhus N.E.* Depression and anxiety in women with epilepsy during pregnancy and after delivery: a prospective population-based cohort study on frequency, risk factors, medication, and prognosis // *Epilepsia.* 2015 Jan.; 56 (1): 28–39. doi : 10.1111/epi.12884. Epub 2014 Dec 19. PMID: 25524160.
137. *Blume W.T., Luders H.O., Mizrahi E. et al.* Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology // *Epilepsia.* 2001; 42: 1212–1218.

138. *Blume W.T., Pillay N.* Electroencephalographic and clinical correlates of secondary bilateral synchrony // *Epilepsia*.1985; 26 (6): 636–641.
139. *Blume W.T., Whiting S.E., Girvin J.P.* Epilepsy surgery in the posterior cortex // *Ann. Neurol.* 1991; 29: 638–645.
140. *Blume W.T.* Hippocampal cell loss in posttraumatic human epilepsy // *Epilepsy Curr.* 2007 Nov.–Dec.; 7 (6): 156–8. PubMed PMID: 18049724; PubMed Central PMCID: PMC2096725.
141. *Blumer D., Davies K., Alexander A., Morgan S.* Major Psychiatric Disorders Subsequent to Treating Epilepsy by Vagus Nerve Stimulation // *Epilepsy Behav.* 2001 Oct; 2 (5): 466–472. PubMed PMID: 12609285.
142. *Bob P., Jasova D., Bizik G., Raboch J.* Epileptiform activity in alcohol dependent patients and possibilities of its indirect measurement // *PLoS One.* 2011 Apr. 26; 6 (4): e18678. doi: 10.1371/journal.pone.0018678. PubMed PMID: 21541318; PubMed Central PMCID: PMC3082533.
143. *Bone B., Janszky J.* Epilepsy and male sexual dysfunction: etiology, diagnosis and therapy // *Ideggyogy Sz.* 2006; 59 (5–6): 148–52.
144. *Bone M.E., Wilkins C.J., Lew J.K.* A comparison of propofol and methohexitone as anaesthetic agents for electroconvulsive therapy // *Eur. J. Anaesthesiol.* 1988; 5: 279–286.
145. *Bonini F., McGonigal A., Scavarda D., Carron R., Régis J., Dufour H., Péragnet J.C., Laguitton V., Villeneuve N., Chauvel P., Giusiano B., Trebuchon A., Bartolomei F.* // In: Reply: Predictive Factors of Surgical Outcome in Frontal Lobe Epilepsy Explored with Stereoelectroencephalography // *Neurosurgery.* 2019 Jun 24. pii: nyz234. Doi: 10.1093/neuros/nyz234. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31232438.
146. *Bonini F., McGonigal A., Trébuchon A., Gavaret M., Bartolomei F., Giusiano B., Chauvel P.* Frontal lobe seizures: from clinical semiology to localization // *Epilepsia.* 2014 Feb.; 55 (2): 264–77. doi: 10.1111/epi.12490. Epub 2013 Dec. 24. PubMed PMID: 24372328.
147. *Bowman E.S., Markand O.N.* Psychodynamics and psychiatric diagnoses of pseudoseizure subjects // *Am. J. Psychiatry.* 1996; 153 (1): 57–63.
148. *Bowman E.S.* Nonepileptic seizures: psychiatric framework, treatment, and outcome // *Neurology.* 1999; 53 (5 Suppl. 2): S84–88.
149. *Bowman E.S.* Pseudoseizures // *Psychiatr. Clin. North Am.* 1998; 21 (3): 649–657, vii.
150. *Bredahl C.* Seizures and opisthotonos after propofol anaesthesia // A possible connection. *Ugesks Laeger.* 1990; 152: 748–749.
151. *Bresnahan R., Martin-McGill K.J., Williamson J., Michael B.D., Marson A.G.* Clobazam add-on therapy for drug-resistant epilepsy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019 Oct. 22; 10: CD004154. doi:

- 10.1002/14651858.CD004154.pub5. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 31638272; PubMed Central PMCID: PMC6804215.
152. *Brigo F., Del Giovane C., Nardone R., Trinka E., Lattanzi S.* Intravenous antiepileptic drugs in adults with benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: A systematic review and network meta-analysis // *Epilepsy Behav.* 2019 Aug. 25: 106466. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106466. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 31462385.
153. *Brodie M.J., Mintzer S., Pack A.M., Gidal B.E., Vecht C.J., Schmidt D.* Enzyme induction with antiepileptic drugs: cause for concern? // *Epilepsia.* 2013 Jan.; 54 (1): 11–27. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03671.x. Epub 2012 Sep. 27. Review. PubMed PMID: 23016553.
154. *Brodie M., Schachter S.* Fast Facts – Epilepsy. Oxford: Health Press Limited 2001; 82.
155. *Brodtkorb E., Gu W., Nakken K.O. et al.* Familial temporal lobe epilepsy with aphasic seizures and linkage to chromosome 10q22–q24 // *Epilepsia.* 2002; 43 (3): 228–235.
156. *Brodtkorb E., Samsonsen C., Sund J.K., Bråthen G., Helde G., Reimers A.* Treatment non-adherence in pseudo-refractory epilepsy // *Epilepsy Res.* 2016; 122: 1–6. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2016.02.001.
157. *Browner N., Azher S.N., Jankovic J.* Botulinum toxin treatment of facial myoclonus in suspected Rasmussen encephalitis // *Mov. Disord.* 2006; 21: 1500–02.
158. *Brunton L.L.* Agents affecting gastrointestinal water flux and motility, digestants and bile acids // In: Goodman and Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics / Eds. A. Gillman, T.W. Rall, A.S. Neis et al. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 1990: 914–932.
159. *Bugay V., Bozdemir E., Vigil F.A., Holstein D.M., Chun S.H., Elliot W., Sprague C., Cavazos J.E., Zamora D.O., Rule G., Shapiro M.S., Lechleiter J.D., Brenner R.* A mouse model of repetitive blast traumatic brain injury reveals post-trauma seizures and increased neuronal excitability // *J. Neurotrauma.* 2019 Apr. 26. doi: 10.1089/neu.2018.6333. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31025597.
160. *Buono R.J., Lohoff F.W., Sander T. et al.* Association between variation in the human KCNJ10 potassium ion channel gene and seizure susceptibility // *Epilepsy Res.* 2004; 58: 175–183.
161. *Burchiel K.J., Stockard J.J., Calverly R.K. et al.* Electroencephalographic abnormalities following halothane anesthesia // *Anesth. Analg.* 1978; 57: 244–251.
162. *Burchiel K.J., Stockard J.J., Calverly R.K. et al.* Relationship of pre- and postanesthetic EEG abnormalities to enflurane-induced seizure activity // *Anesth. Analg.* 1977; 56: 509–514.

163. *Burchiel K.J., Stockard J.J., Myers R.R. et al.* Metabolic and electrophysiologic mechanisms in the initiation and termination of enflurane-induced seizures in man and cats // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1975; 38: 555.
164. *Burgerman R.S., Sperling M.R., French J.A. et al.* Comparison of mesial versus neocortical onset temporal lobe seizures: neurodiagnostic findings and surgical outcome // *Epilepsia.* 1995; 36 (7): 662–670.
165. *Burgess R.C.* Design and evolution of a system for long-term electroencephalographic and video monitoring of epilepsy patients // *Methods.* 2001 Oct.; 25 (2): 231–48. Review. PubMed PMID: 11812208.
166. *Burgess R.C.* MEG for Greater Sensitivity and More Precise Localization in Epilepsy // *Neuroimaging. Clin. N. Am.* 2020 May; 30 (2): 145–158. doi:10.1016/j.nic.2020.02.004. Review. PubMed PMID: 32336403.
167. *Calleja S., Salas-Puig J., Ribacoba R. et al.* Evolution of juvenile myoclonic epilepsy treated from the outset with sodium valproate // *Seizure.* 2001; 10 (6): 424–427.
168. *Cameron A.E.* Opisthotonos again // *Anaesthesia.* 1987; 42: 1124.
169. *Carreño M., Martí M.J., Aldecoa I., Painous C., Conde E., Valldeoriola F., Valls-Solé J., Bargalló N., Gil F., Manzanares I., Setoain X., Donaire A., Muñoz E., Roldán P., Boget T., Pintor L., Bailles E., Rumià J.* Unilateral pallidal stimulation for disabling dystonia due to Rasmussen's disease // *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry.* 2019 Jan.; 90 (1): 108–110. doi: 10.1136/jnnp-2018-318029. Epub 2018 Jul. 9. PubMed PMID: 29986904.
170. *Cartmill A., Betts T.* Seizure behavior in a patient with post-traumatic stress disorder following rape. Notes on the etiology of 'pseudoseizures' // *Seizure.* 1992; 1 (1): 33–36.
171. *Cascino G.D., Hulihan J.F., Sharbrough F.W. et al.* Parietal lobe lesional epilepsy: electroclinical correlation and operative outcome // *Epilepsia.* 1993; 34 (3): 522–527.
172. *Casillas-Espinosa P.M., Andrade P., Santana-Gomez C., Paananen T., Smith G., Ali I., Ciszek R., Ndode-Ekane X.E., Brady R.D., Töhka J., Hudson M.R., Perucca P., Braine E.L., Immonen R., Puhakka N., Shultz S.R., Jones N.C., Staba R.J., Pitkänen A., O'Brien T.J.* Harmonization of the pipeline for seizure detection to phenotype post-traumatic epilepsy in a preclinical multicenter study on post-traumatic epileptogenesis // *Epilepsy Res.* 2019 Oct.; 156: 106131. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2019.04.011. Epub 2019 Apr. 27. PubMed PMID: 31076256.
173. *Casillas-Espinosa P.M., Sargsyan A., Melkonian D., O'Brien T.J.* A universal automated tool for reliable detection of seizures in rodent models of acquired and genetic epilepsy // *Epilepsia.* 2019 Apr.; 60 (4): 783–791. doi: 10.1111/epi.14691. Epub 2019 Mar. 13. PubMed PMID: 30866062.

174. *Castellano J.F., Meyer J.A., Lado F.A.* A Case Series of Adult-Onset Rasmussen's Encephalitis: Diagnostic and Therapeutic Challenges // *Front Neurol.* 2017 Oct. 25; 8: 564. doi: 10.3389/fneur.2017.00564. eCollection 2017. PubMed PMID: 29118737; PubMed Central PMCID: PMC5660978.
175. *Castells C., Mendilaharsu C.* La epilepsia mioclónica bilateral y consciente // *Acta Neurol. Latinoamer.* 1958; 4: 23–48.
176. *Caveness W.F., Walker A.E., Ascroft P.B.* Incidence of posttraumatic epilepsy in Korean veterans as compared with those from World War I and World War II // *J. Neurosurg.* 1962 Feb.; 19: 122–9. PubMed PMID: 13877492.
177. *Caveness W.F.* Onset and cessation of fits following craniocerebral trauma // *J. Neurosurg.* 1963; 10: 570–582.
178. *Celesia G.G., Chen R.C., Bamforth B.J.* Effects of ketamine in epilepsy // *Neurology.* 1975; 25: 169–172.
179. *Cendes F., Andermann F., Dubeau F. et al.* Early childhood prolonged febrile convulsions, atrophy, and sclerosis of mesial structures and temporal lobe epilepsy: an MRI volumetric study // *Neurology.* 1993; 43: 1083–1087.
180. *Cendes F., Theodore W.H., Brinkmann B.H., Sulc V., Cascino G.D.* Neuroimaging of epilepsy // *Handb. Clin. Neurol.* 2016; 136: 985–1014. doi: 10.1016/B978-0-444-53486-6.00051-X. Review. PubMed PMID: 27430454; PubMed Central PMCID: PMC5256664.
181. *Chabardes S., Kahane P., Minotti L. et al.* The temporopolar cortex plays a pivotal role in temporal lobe seizures // *Brain.* 2005; 128: 1818–1831.
182. *Chabolla D.R., Krahn L.E., So E.L. et al.* Psychogenic nonepileptic seizures // *Mayo Clin. Proc.* 1996; 71 (5): 493–500.
183. *Chan A.W.* Alcoholism and epilepsy // *Epilepsia.* 1985 Jul.–Aug.; 26 (4): 323–33. Review. Pub Med PMID: 3891322.
184. *Chang B.L., Leite M., Snowball A., Lieb A., Chabrol E., Walker M.C., Kullmann D.M., Schorge S., Wykes R.C.* Semiology, clustering, periodicity and natural history of seizures in an experimental occipital cortical epilepsy model // *Dis Model Mech.* 2018 Dec 14; 11 (12). pii: dmm036194. doi: 10.1242/dmm.036194. PubMed PMID: 30467223; PubMed Central PMCID: PMC6307909.
185. *Charlton R., Damase-Michel C., Hurault-Delarue C., Gini R., Loane M., Pierini A., Puccini A., Neville A., Snowball J., Morris J.K.* EURO medi SAFE consortium. Did advice on the prescription of sodium valproate reduce prescriptions to women? An observational study in three European countries between 2007 and 2016 // *Pharmacoepidemiol. Drug.*

- Saf. 2019 Aug 26. doi: 10.1002/pds.4881. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31452307.
186. Chartrain A.G., Yaeger K., Feng R., Themistocleous M.S., Dangayach N.S., Margetis K., Hickman Z.L. Antiepileptics for Post-Traumatic Seizure Prophylaxis after Traumatic Brain Injury // *Curr. Pharm. Des.* 2017; 23 (42): 6428–6441. doi: 10.2174/138161282366617103110013. Review. PubMed PMID: 29086674.
 187. Chase R.E., Holaday D.A., Fiseroua-Bergerouva V. et al. The biotransformation of Ethrane in man // *Anesthesiology.* 1971; 35: 262–267.
 188. Chen L.W., Chen M.Y., Chen K.Y., Lin H.S., Chien C.C., Yin H.L. Topiramate-associated sexual dysfunction: A systematic review // *Epilepsy Behav.* 2017 Aug.; 73: 10–17. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.05.014. Epub 2017 Jun. 9. Review. PubMed PMID: 28605628.
 189. Chiapparini L., Granata T., Farina L. et al. Diagnostic imaging in 13 cases of Rasmussen's encephalitis: can early MRI suggest the diagnosis? // *Neuroradiology.* 2003; 45: 171–83.
 190. Chowdhury A., Brodie M.J. Pharmacological outcomes in juvenile myoclonic epilepsy: Support for sodium valproate // *Epilepsy Res.* 2016 Jan.; 119: 62–6. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2015.11.012.
 191. Christoffersen S. Death from seizures induced by chronic alcohol abuse—does it exist? // *Seizure.* 2007 Jul.; 16 (5): 379–83. Epub 2007 Mar. 23. Review. PubMed PMID: 17383203.
 192. Clark D.L., Hosick E.C., Adam N. et al. Neural effects of isoflurane (Forane) in man // *Anesthesiology.* 1973; 39: 261–270.
 193. Clark D.L., Rosner B.S. Neurophysiologic effects of general anesthetics. I. The electroencephalogram and sensory evoked responses in man // *Anesthesiology.* 1973; 38: 564–582.
 194. Cloyd J., Hauser W., Towne A. et al. Epidemiological and medical aspects of epilepsy in the elderly // *Epilepsy Res.* 2006; 68 (1): 39–48.
 195. Cohen R.J., Suter C. Hysterical seizures: suggestion as a provocative EEG test // *Ann. Neurol.* 1982; 11 (4): 391–395.
 196. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes // *Epilepsia.* 1989; 30: 389–399.
 197. Connolly M.B., Langill L., Wong P.K.H. et al. Seizures involving the supplementary sensorimotor area in children: a video-EEG analysis // *Epilepsia.* 1995; 36 (10): 1025–1032.
 198. Constant I., Seeman R., Murat I. Sevoflurane and epileptiform EEG changes // *Paediatr Anaesth.* 2005; 15: 266–274.
 199. Corseen G., Little S., Tavakoli M. Ketamine and epilepsy // *Anesth. Analg.* 1974; 53: 319–335.

200. Cossette P., Liu L., Brisebois K. et al. Mutation of GABRA1 in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy // *Nat. Genet.* 2002; 31 (2): 184–189.
201. Cossu G., Messerer M., Daniel R.T. Letter: Predictive Factors of Surgical Outcome in Frontal Lobe Epilepsy Explored With Stereoelectroencephalography // *Neurosurgery.* 2019 Jun. 24. pii: nyz214. doi: 10.1093/neuros/nyz214. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31232428.
202. Craciun L., Taussig D., Ferrand-Sorbets S., Pasqualini E., Biraben A., Delalande O., Dorison N., Fohlen M., Dorfmueller G., Chipaux M. Investigation of paediatric occipital epilepsy using stereo-EEG reveals a better surgical outcome than in adults, especially when the supracalcarine area is affected. *Epileptic Disord.* 2018 Oct. 1; 20 (5): 346–363. doi: 10.1684/epd.2018.1000. PubMed PMID: 30378548.
203. Cragar D.E., Berry D.T., Fakhoury T.A. et al. A review of diagnostic techniques in the differential diagnosis of epileptic and nonepileptic seizures // *Neuropsychol. Rev.* 2002; 12 (1): 31–64.
204. Cramer J.A., Perrine K., Devinsky O., Bryant-Comstock L., Meador K., Hermann B. Development and cross-cultural translations of a 31-item quality of life in epilepsy inventory // *Epilepsia.* 1998 Jan.; 39 (1): 81–8. PubMed PMID: 9578017.
205. Crawford P. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy // *Epilepsia.* 2005; 46 (9): 117–124.
206. Crespel A., Gelisse P., Reed R.C., Ferlazzo E., Jerney J., Schmitz B., Genton P. Management of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2013 Jul.; 28 Suppl. 1: S81–6. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.01.001.
207. Cutting S., Lauchheimer A., Barr W. et al. Adult-onset idiopathic generalized epilepsy: clinical and behavioral features // *Epilepsia.* 2001; 42 (11): 1395–1398.
208. D'Agostino D., Bertelli M., Gallo S. et al. Mutations and polymorphisms of the CLCN2 gene in idiopathic epilepsy // *Neurology.* 2004; 63: 1500–1502.
209. Daida K., Nishioka K., Takanashi M., Kobayashi M., Yoshikawa K., Kusunoki S., Yokoyama K., Hattori N. A Case of New-onset Refractory Status Epilepticus Involving the Limbic System, Spinal Cord, and Peripheral Nerves // *Intern. Med.* 2019 Sep. 11. doi: 10.2169/internalmedicine.3510-19. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31511489.]
210. D'Alessandro R., Ferrara R., Benassi G. et al. Computed tomographic scans in post-traumatic epilepsy // *Arch. Neurol.* 1988; 45: 42–43.
211. D'Alessio L., Giagante B., Oddo S., Silva W.W., Solís P., Consalvo D., Kochen S. Psychiatric disorders in patients with psychogenic non-epilep-

- tic seizures, with and without comorbid epilepsy // *Seizure*. 2006 Jul; 15 (5): 333–9. Epub 2006 May 23. PubMed PMID: 16720097.
212. *Dalla Bernardina B., Sgro V., Fejerman N.* Epilepsy with centrotemporal spikes and related syndromes // In: Roger J., Bureau M., Dravet C. et al., eds. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. 3rd ed. Montrouge, France: John Libbey; 2005: 203–225.
213. *Dalmagro C.L., Bianchin M.M., Velasco T.R. et al.* Clinical features of patients with posterior cortex epilepsies and predictors of surgical outcome // *Epilepsia*. 2005; 46 (9): 1142–1449.
214. *D'Ambrosio R., Maris D.O., Grady M.S., Winn H.R., Janigro D.* Impaired K(+) homeostasis and altered electrophysiological properties of post-traumatic hippocampal glia // *J. Neurosci*. 1999 Sep. 15; 19 (18): 8152–62. PubMed PMID: 10479715; PubMed Central PMCID: PMC4066407.
215. *D'Anto J., Wnuk W., Rossetti A.O., Decosterd L.A., Buclin T., Novy J.* Lamotrigine serum levels: Ceiling effect in people with epilepsy in remission? // *Epilepsy Behav*. 2017 Sep.; 74: 41–44. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.03.031. Epub 2017 Jul. 4. PubMed PMID: 28686906.
216. *Darimont P.C., Jenkins L.C.* The influence of intravenous anesthetics on enflurane-induced central nervous system seizure activity // *Can. Anaesth. Soc. J*. 1977; 24 (1): 42–56.
217. *Dawson E., Stutzman S.E., Olson D.M., Hays R.S.* Performance of the International Index of Erectile Function tool in men with epilepsy // *Epilepsy Behav*. 2019 May; 94: 78–81. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.01.044. Epub 2019 Mar. 17. PubMed PMID: 30893619.
218. *De Santis A., Baratta P., Bello L., Spagnoli D. Ceccarelli G., Songa V., De Silva E., Signoroni G., Villani R.M.* Early postoperative seizures and endovenous phenytoin. Preliminary clinical data // *J. Neurosurg. Sci*. 1996 Sep.–Dec.; 40 (3–4): 207–12. PubMed PMID: 9165428.
219. *De Santis A., Sganzerla E., Spagnoli D. et al.* Risk factors for late post-traumatic epilepsy // *Acta Neurochir*. 1992; 55 (Suppl.): 64–67.
220. *Dekker M.C.J., Urasa S.J., Kellogg M., Howlett W.P.* Psychogenic nonepileptic seizures among patients with functional neurological disorder: A case series from a Tanzanian referral hospital and literature review // *Epilepsia Open*. 2018 Jan. 23; 3 (1): 66–72. doi: 10.1002/epi4.12096. eCollection 2018 Mar. PubMed PMID: 29588989; PubMed Central PMCID: PMC5839312.
221. *Deleuran M., Nørgaard K., Andersen N.B., Sabers A.* Psychogenic nonepileptic seizures treated with psychotherapy: Long-term outcome on seizures and healthcare utilization // *Epilepsy Behav*. 2019 Sep.; 98 (Pt. A): 195–200. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.05.007. Epub 2019 Aug. 1. PubMed PMID: 31377661.

222. *Delgado-Escueta A.V., Enrile-Bacsal F.* Juvenile myoclonic epilepsy of Janz // *Neurology*. 1984; 34: 285–294.
223. *Delgado-Escueta A.V., Suzuki T., Alonso M.E. et al.* The genetics of juvenile myoclonic epilepsy: where are we going? // *Epilepsia*. 2004; 45 (Suppl. 3): 28.
224. *Derry P.A., McLachlan R.S.* The MMPI-2 as an adjunct to the diagnosis of pseudoseizures // *Seizure*. 1996; 5 (1): 35–40.
225. *Desai B.T., Whitman S., Coonley-Hoganson R. et al.* Seizures and civilian head injuries // *Epilepsia*. 1983; 24: 89–296.
226. *DeSalvo M.N., Douw L., Tanaka N., Reinsberger C., Stuffelbeam S.M.* Altered structural connectome in temporal lobe epilepsy // *Radiology*. 2014 Mar.; 270 (3): 842–8. doi: 10.1148/radiol.13131044. Epub 2013 Nov. 8. PubMed PMID: 24475828; PubMed Central PMCID: PMC4263659.
227. *Devinsky O., Sanchez-Villasenor F., Vazquez B. et al.* Clinical profile of patients with epileptic and nonepileptic seizures // *Neurology*. 1996; 46 (6): 1530–1533.
228. *Devinsky O., Sato S., Kufta C.V. et al.* Electroencephalographic studies of simple partial seizures with subdural electrode recordings // *Neurology*. 1989; 39 (4): 527–533.
229. *Dienstag A., Ben-Naim S., Gilad M., Ekstein D., Arzy S., Eitan R.* Memory and motor control in patients with psychogenic nonepileptic seizures // *Epilepsy Behav*. 2019 Sep.; 98 (Pt. A): 279–284. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.07.026. Epub 2019 Aug. 13. PubMed PMID: 31419649.
230. *Dodd P.R., Beckmann A.M., Davidson M.S., Wike P.A.* Glutamate-mediated transmission, alcohol, and alcoholism // *Neurochem Int*. 2000; 37: 509–533.
231. *Doenicke A.W., Roizen M.F., Kugler J. et al.* Reducing myoclonus after etomidate // *Anesthesiology*. 1999; 90: 113–119.
232. *Donaire A., Carreno M., Agudo R., Delgado P., Bargalló N., Setoaín X., Boget T., Raspall T., Falip M., Rumiá J., Pintor L., Maestro I.* Presurgical evaluation in refractory epilepsy secondary to meningitis or encephalitis: bilateral memory deficits often preclude surgery // *Epileptic Disord*. 2007 Jun.; 9 (2): 127–33. PubMed PMID: 17525020.
233. *Dressler A., Häfele C., Giordano V., Benninger F., Trimmel-Schwahofer P., Gröppel G., Samueli S., Feucht M., Male C., Repa A.* The Ketogenic Diet Including Breast Milk for Treatment of Infants with Severe Childhood Epilepsy: Feasibility, Safety, and Effectiveness // *Breastfeed Med*. 2019 Nov. 26. doi: 10.1089/bfm.2019.0190. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31770024.
234. *Dumont-Driscoll M.C.* Foreword: too little, too late, too much, too long, just right? Reinforcing the importance of a thorough history and physical

- exam for correct diagnosis and ongoing patient management // *Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health Care*. 2015; 45 (1): 1–2. doi: 10.1016/j.cpped.2014.12.003.
235. *Dunning J., Batchelor J., Stratford-Smith P. et al.* A meta-analysis of variables that predict significant intracranial injury in minor head trauma // *Arch. Dis. Child*. 2004; 89: 653–659.
236. *Durner M.* HLA und Epilepsie mit Impulsiv — petit mal. Thesis, Freie Universität, Berlin; 1988.
237. *Ebersole J.S., Pacia S.V.* Localization of temporal lobe foci by ictal EEG patterns // *Epilepsia*. 1996; 37: 386–399.
238. *Ebrahim Z.Y., DeBoer G.E., Luders H. et al.* Effect of etomidate on the electroencephalogram of patients with epilepsy // *Anesth. Analg.* 1986; 65: 1004–1006.
239. *Ehrenfeld T.* New hope for addicts? An epilepsy drug may help alcoholics stop drinking // *Newsweek*. 2005 Jun. 13; 145 (24): 68. PubMed PMID: 17844653.
240. *Ellis Z., Bloomer C.* Outpatient anesthesia for oral surgery in a juvenile with Leigh disease // *Anesth. Prog.* 2005; 52 (2): 70–73.
241. *Elmslie F.V., Rees M., Williamson M.P. et al.* Genetic mapping of a major susceptibility locus for juvenile myoclonic epilepsy on chromosome 15q // *Hum. Mol. Genet.* 1997; 6 (8): 1329–1334.
242. *Engel J.Jr., Wiebe S., French J. et al.* Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy // *Neurology*. 2003; 60: 538–547.
243. *Engel J.Jr.* Diagnostic evaluation // In: *Seizures and Epilepsy*. Philadelphia: FA Davis; 1989: 303–339.
244. *Engel J.Jr.* Functional explorations of the human epileptic brain and their therapeutic implications // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1990; 76: 296–316.
245. *Englander J., Bushnik T., Duong T.T. et al.* Analyzing risk factors for late posttraumatic seizures: a prospective, multicenter investigation // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2003; 84: 365–373.
246. *Erbguth F.* Management of refractory and super-refractory status epilepticus // *Med. Klin. Intensivmed. Notfmed.* 2019 Aug. 28. doi: 10.1007/s00063-019-00610-0. [Epub ahead of print] Review. German. PubMed PMID: 31463678.
247. *Erlichman M.* Electroencephalographic (EEG) video monitoring // *Health Technol. Assess Rep.* 1990; (4): 1–14. Review. PubMed PMID: 2104066.
248. *Escayg A., De Waard M., Lee D.D. et al.* Coding and noncoding variation of the human calcium-channel beta4-subunit gene CACNB4 in

- patients with idiopathic generalized epilepsy and episodic ataxia // *Am. J. Hum. Genet.* 2000; 66 (5): 1531–1539.
249. *Evans J.H.* Post-traumatic epilepsy // *Neurology*. 1962; 12: 665–674.
250. *Fakhoury T., Abou-Khalil B., Newman K.* Psychogenic seizures in old age: a case report // *Epilepsia*. 1993; 34 (6): 1049–1051.
251. *Farias S.T., Thieman C., Alsaadi T.M.* Psychogenic nonepileptic seizures: acute change in event frequency after presentation of the diagnosis // *Epilepsy Behav.* 2003; 4 (4): 424–429.
252. *Fenwick P.* Evocation and inhibition of seizures. Behavioral treatment // *Adv. Neurol.* 1991; 55: 163–183.
253. *Ferrer-Allado T., Brechner V.L., Dymond A. et al.* Ketamine induced electroconvulsive phenomena in the human limbic and thalamic regions // *Anesthesiology*. 1973; 38: 333–344.
254. *Fiorella D.J., Provenzale J.M., Edward C.R., Crain B.J., Al Sugair A.* 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and MR imaging findings in Rasmussen encephalitis // *Am. J. Neuroradiol.* 2001; 22: 1291–1299.
255. *Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A., Bogacz A., Cross J.H., Elger C.E., Engel J.Jr., Forsgren L., French J.A., Glynn M., Hesdorffer D.C., Lee B.I., Mathern G.W., Moshé S.L., Perucca E., Scheffer I.E., Tomson T., Watanabe M., Wiebe S.* ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy // *Epilepsia*. 2014; 55 (4): 475–482.
256. *Fisher R.S., Cross J.H., D'Souza C., French J.A., Haut S.R., Higurashi N., Hirsch E., Jansen F.E., Lagae L., Moshé S.L., Peltola J., Roulet Perez E., Scheffer I.E., Schulze-Bonhage A., Somervill E., Sperling M., Yacubian E.M., Zuberi S.M.* Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types // *Epilepsia*. 2017. doi: 10.1111/epi.13671.
257. *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; doi:10.1111/epi.13670.
258. *Fisher R.S., Chan D.W., Bare M., Lesser R.P.* Capillary prolactin measurement for diagnosis of seizures // *Ann. Neurol.* 1991 Feb.; 29 (2): 187–90. PubMed PMID: 2012387.
259. *Fitzgerald K.C., Williams L.S., Garg B.P., Golomb M.R.* Epilepsy in children with delayed presentation of perinatal stroke // *J. Child. Neurol.* 2007 Nov.; 22 (11): 1274–80. PubMed PMID: 18006956.
260. *Fleisher W., Staley D., Krawetz P. et al.* Comparative study of trauma-related phenomena in subjects with pseudoseizures and subjects with epilepsy // *Am. J. Psychiatry*. 2002; 159 (4): 660–663.

261. *Flemming D.C., Fitzpatrick J., Fariello R.G. et al.* Diagnostic activation of epileptogenic foci by enflurane // *Anesthesiology*. 1980; 52: 431–433.
262. *Foldvary-Schaefer N., Falcone T.* Catamenial epilepsy: pathophysiology, diagnosis, and management // *Neurology*. 2003 Sep. 1; 61 (6 Suppl. 2): S2–15. Review. PubMed PMID: 14504304.
263. *Foldvary-Schaefer N., Malow B.* Video recordings and video polysomnography // *Handb. Clin. Neurol.* 2011; 98: 65–70. doi: 10.1016/B978-0-444-52006-7.00005-8. PubMed PMID: 21056180.
264. *Foster M.T., Das K., May P.* Motor cortex relocation after complete anatomical hemispherectomy for intractable epilepsy secondary to Rasmussen's encephalitis // *Br. J. Neurosurg.* 2019 Apr.; 33 (2): 234–236. doi: 10.1080/02688697.2018.1549316. Epub 2019 Jan. 17. PubMed PMID: 30652919.
265. *Fouché M., Hartwig L., Pretorius C.* Management of uncertainty in the diagnosis communication of psychogenic nonepileptic seizures in a South African context // *Epilepsy Behav.* 2019 Sep.; 98 (Pt. A): 45–52. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.06.009. Epub 2019 Jul. 9. PubMed PMID: 31299532.
266. *Frey L.C.* Epidemiology of posttraumatic epilepsy: a critical review // *Epilepsia*. 2003; 44 (Suppl. 10): 11–7. Review. PubMed PMID: 14511389.
267. *Frucht S.* Dystonia, athetosis, and epilepsy partialis continua in a patient with late-onset Rasmussen's encephalitis // *Mov. Disord.* 2002; 17: 609–12.
268. *Fujii M., Akimura T., Ozaki S. et al.* An angiographically occult arteriovenous malformation in the medial parietal lobe presenting as seizures of medial temporal lobe origin // *Epilepsia*. 1999; 40 (3): 377–381.
269. *Gallagher M.J., Song L., Arain F. et al.* The juvenile myoclonic epilepsy GABAA receptor [alpha]1 subunit mutation A322D produces asymmetrical, subunit position-dependent reduction of heterozygous receptor currents and [alpha]1 subunit protein expression // *J. Neurosci.* 2004; 24: 5570–5578.
270. *Galley A.H.* Unforeseen complications during dental anesthesia: fits and faints // *Proc. R. Soc. Med.* 1966; 59: 734–738.
271. *Gardiner M.* Genetics of idiopathic generalized epilepsies // *Epilepsia* 2005; 46 (Suppl. 9): S15–S20.
272. *Garg D., Agarwal A., Dash D., Mahajan S., Singh R.K., Bhatia R., Tripathi M.* Rasmussen's encephalitis presenting as progressive parietal dysfunction sans seizures // *Seizure*. 2019 Aug. 2; 71: 219–221. doi: 10.1016/j.seizure.2019.08.001. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31401499.

273. *Gaston T.E., Szaflarski M., Hansen B., Bebin E.M., Szaflarski J.P.* UAB CBD Program. Quality of life in adults enrolled in an open-label study of cannabidiol (CBD) for treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2019 Apr. 15; 95: 10–17. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.03.035. Epub 2019 Apr. 16. PubMed PMID: 31003195.
274. *Gaus V., Kiep H., Holtkamp M., Burkert S., Kendel F.* Gender differences in depression, but not in anxiety in people with epilepsy // *Seizure*. 2015 Nov.; 32: 37–42. doi: 10.1016/j.seizure.2015.07.012. Epub 2015 Jul. 29. PubMed PMID: 26552559.
275. *Geier S., Bancaud J., Talairach J. et al.* Ictal tonic postural changes and automatisms of the upper limb during epileptic parietal lobe discharges // *Epilepsia*. 1977; 18: 517–524.
276. *Genç F., Erdal A., Akça G., Karaçay E., Göksu E.Ö., Kutlu G., Gümce-li Y.B.* Relationship between Status Epilepticus Severity Score and etiology in adult NCSE patients // *Idegyogy Sz.* 2019 Jul. 30; 72 (7–8): 257–263. doi: 10.18071/isz.72.0257. PubMed PMID: 31517458.
277. *Genton P., Bartolomei F., Guerrini R.* Panic attacks mistaken for relapse of epilepsy // *Epilepsia*. 1995; 36 (1): 48–51.
278. *Geyer J.D., Payne T.A., Drury I.* The value of pelvic thrusting in the diagnosis of seizures and pseudoseizures // *Neurology*. 2000; 54 (1): 227–229.
279. *Ghadiri T., Vakilzadeh G., Hajali V., Khodaghali F.* Progesterone modulates post-traumatic epileptogenesis through regulation of BD-NF-TrkB signaling and cell survival-related pathways in the rat hippocampus // *Neurosci. Lett.* 2019 Sep. 14; 709: 134384. doi: 10.1016/j.neulet.2019.134384. Epub 2019 Jul. 17. PubMed PMID: 31325580.
280. *Gheorghiev C., De Montleau F., Defuentes G.* Alcohol and epilepsy: a case report between alcohol withdrawal seizures and neuroborreliosis // *Encephale*. 2011 Jun.; 37 (3): 231–7. doi: 10.1016/j.encep.2010.10.004. Epub 2010 Dec. 3. French. PubMed PMID: 21703439.
281. *Ghosh P., Motamedi G., Osborne B., Mora C.A.* Reversible blindness: simple partial seizures presenting as ictal and postictal hemianopsia // *J. Neuroophthalmol.* 2010 Sep.; 30 (3): 272–5. doi: 10.1097/WNO.0b013e3181e05340. PubMed PMID: 20531226.
282. *Gilliam F., Steinhoff B.J., Bittermann H.-J. et al.* Adult myoclonic epilepsy: a distinct syndrome of idiopathic generalized epilepsy // *Neurology*. 2000; 55: 1030–1033.
283. *Gil-Nagel A., López-Muñoz F., Serratos J.M. et al.* Effect of lamotrigine on sexual function in patients with epilepsy // *Seizure*. 2006; 15 (3): 142–149.

284. *Gloor P.* Generalized epilepsy with spike-and-wave discharge: a reinterpretation of its electrographic and clinical manifestations // *Epilepsia.* 1979; 20: 571–588.
285. *Goodwin E., Kandler R.H., Alix J.J.* The value of home video with ambulatory EEG: a prospective service review // *Seizure.* 2014 Jun.; 23 (6): 480–2. DOI: 10.1016/j.seizure.2014.02.008. Epub 2014 Feb. 27. PubMed PMID: 24631016.
286. *Gordon P.C., Valiengo L.C., Proença I.C., Kurcgant D., Jorge C.L., Castro L.H., Marchetti R.L.* Comorbid epilepsy and psychogenic non-epileptic seizures: how well do patients and caregivers distinguish between the two // *Seizure.* 2014 Aug.; 23 (7): 537–41. doi: 10.1016/j.seizure.2014.04.002. Epub 2014 Apr. 13. PubMed PMID: 24795150.
287. *Gorter J.A., Aronica E., van Vliet E.A.* The Roof is Leaking and a Storm is Raging: Repairing the Blood–Brain Barrier in the Fight Against Epilepsy // *Epilepsy Curr.* 2019 May–Jun.; 19 (3): 177–181. doi: 10.1177/1535759719844750. Epub 2019 Apr. 30. PubMed PMID: 31037960; PubMed Central PMCID: PMC6610387.
288. *Gowers W.R.* Epilepsy and Other Chronic Convulsive Diseases: Their Causes, Symptoms, and Treatment. 2nd ed. Brinklow, MD: Old Hickory Bookshop; 1963.
289. *Graber K.D., Prince D.A.* A critical period for prevention of posttraumatic neocortical hyperexcitability in rats // *Ann. Neurol.* 2004; 55: 860–870.
290. *Granata T., Gobbi G., Spreafico R. et al.* Rasmussen's encephalitis: early characteristics allow diagnosis // *Neurology.* 2003; 60: 422–25.
291. *Greenberg D.A., Delgado-Escueta A.V., Wideltz H. et al.* Juvenile myoclonic epilepsy (JME) may be linked to the BF and HLA loci on human chromosome 6 // *Am. J. Med. Genet.* 1988; 31 (1): 185–192.
292. *Grioni D., Landi A., Gasperini S., Trezza A., Fiori L., Rigoldi M., Parrini R., Sganzerla E.P.* Vagal Nerve Stimulation in the Treatment of Drug-Resistant Epileptic Encephalopathies in Inborn Errors of Metabolism: Report of 2 Cases // *Child. Neurol. Open.* 2015 Oct. 25; 2 (4): 2329048X15612432. Doi: 10.1177/2329048X15612432. eCollection 2015 Oct.–Dec. PubMed PMID: 28503597; PubMed Central PMCID: PMC5417020.
293. *Grob D., Harvey A.M., Langworthy O.R. et al.* The administration of di-isopropyl fluorophosphate (DFP) to man. III. Effect on central nervous system with special reference to the electrical activity of the brain // *Johns Hopkins. Hosp. Bull.* 1947; 81: 257–266.

294. *Grujic J., Bien C.G., Pollo C., Rossetti A.O.* Vagus nerve stimulator treatment in adult-onset Rasmussen's encephalitis // *Epilepsy Behav.* 2011; 20: 123–25.
295. *Grunewald R.A., Chroni E., Panayiotopoulos C.P.* Delayed diagnosis of juvenile myoclonic epilepsy // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1992; 55: 497–499.
296. *Gu W., Brodtkorb E., Steinlein O.K.* LGI1 is mutated in familial temporal lobe epilepsy characterized by aphasical seizures // *Ann. Neurol.* 2002; 52 (3): 364–367.
297. *Guedj E., Bonini F., Gavaret M., Trébuchon A., Aubert S., Boucekine M., Boyer L., Carron R., McGonigal A., Bartolomei F.* 18FDG-PET in different subtypes of temporal lobe epilepsy: SEEG validation and predictive value // *Epilepsia.* 2015 Mar.; 56 (3): 414–21. doi: 10.1111/epi.12917. Epub 2015 Feb. 23. PubMed PMID: 25708545.
298. *Guilfoyle S.M., Mara C.A., Follansbee-Junger K., Smith A.W., Hater B., Modi A.C.* Quality of life improves with integrated behavioral health services in pediatric new-onset epilepsy // *Epilepsy Behav.* 2019 May 8; 96: 57–60. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.04.017. Epub 2019 May 9. PubMed PMID: 31077941.
299. *Gulati P., Kanaya K., Jain P., Weiss S., Otsubo H.* “Mini” occipital seizures with accompanying ultra-slow waves (DC shift) on SEEG in a 14-year old child // *J. Clin. Neurosci.* 2019 Sep.; 67: 258–260. doi: 10.1016/j.jocn.2019.06.005. Epub 2019 Jun. 18. PubMed PMID: 31227404.
300. *Gulick T.A., Spinks I.P., King D.W.* Pseudoseizures: ictal phenomena // *Neurology.* 1982; 32 (1): 24–30.
301. *Gupta P.K., Sayed N., Ding K., Agostini M.A., Van Ness P.C., Yablon S., Madden C., Mickey B., D'Ambrosio R., Diaz-Arrastia R.* Subtypes of post-traumatic epilepsy: clinical, electrophysiological, and imaging features // *J. Neurotrauma.* 2014 Aug. 15; 31 (16): 1439–43. doi: 10.1089/neu.2013.3221. Epub 2014 Jul. 28. PubMed PMID: 24693960; PubMed Central PMCID: PMC4132580.
302. *Hallett M., Chadwick D., Marsden C.D.* Cortical reflex myoclonus // *Neurology.* 1979; 29: 1107–1125.
303. *Haltiner A.M., Temkin N.R., Dikmen S.S.* Risk of seizure recurrence after the first late posttraumatic seizure // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1997 Aug.; 78 (8): 835–40. PubMed PMID: 9344302.
304. *Hamed S., Mohamed K., El-Taher A. et al.* The sexual and reproductive health in men with generalized epilepsy: a multidisciplinary evaluation // *Int. J. Impot. Res.* 2006; 18 (3): 287–295.
305. *Hamed S.A.* Sexual Dysfunctions Induced by Pregabalin // *Clin. Neuropharmacol.* 2018 Jul.–Aug.; 41 (4): 116–122. doi: 10.1097/WNF.0000000000000286. PubMed PMID: 30001248.

306. *Handa R.J., Ogawa S., Wang J.M., Herbison A.E.* Roles for oestrogen receptor β in adult brain function // *J. Neuroendocrinol.* 2012 Jan.; 24 (1): 160–73. doi: 10.1111/j.1365-2826.2011.02206.x. Review. PubMed PMID: 21851428; PubMed Central PMCID: PMC3348521.
307. *Harden C., MacLusky N.J.* Aromatase inhibition, testosterone, and seizures // *Epilepsy Behav.* 2004; 5 (2): 260–263.
308. *Harden C.L.* Sexuality in men and women with epilepsy // *CNS Spectr.* 2006; 11 (9): 13–8.
309. *Harden C.L., Burgut F.T., Kanner A.M.* The diagnostic significance of video-EEG monitoring findings on pseudoseizure patients differs between neurologists and psychiatrists // *Epilepsia.* 2003; 44 (3): 453–456.
310. *Harden C.L., Hopp J., Ting T.Y., Pennell P.B., French J.A., Allen Hauser W., Wiebe S., Gronseth G.S., Thurman D., Meador K.J., Koppel B.S., Kaplan P.W., Robinson J.N., Gidal B., Hovinga C.A., Wilner A.N., Vazquez B., Holmes L., Krumholz A., Finnell R., Le Guen C.* American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): I. Obstetrical complications and change in seizure frequency: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society // *Epilepsia.* 2009 May; 50 (5): 1229–36. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02128.x. Review. PubMed PMID: 19496807.
311. *Harden C.L., Meador K.J., Pennell P.B., Hauser W.A., Gronseth G.S., French J.A., Wiebe S., Thurman D., Koppel B.S., Kaplan P.W., Robinson J.N., Hopp J., Ting T.Y., Gidal B., Hovinga C.A., Wilner A.N., Vazquez B., Holmes L., Krumholz A., Finnell R., Hirtz D., Le Guen C.* American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society // *Epilepsia.* 2009 May; 50 (5): 1237–46. Review. PubMed PMID: 19507301.
312. *Harden C.L., Pennell P.B.* Neuroendocrine considerations in the treatment of men and women with epilepsy // *Lancet Neurol.* 2013; 12: 72–83.
313. *Harrison J.L.* Postoperative seizures after isoflurane anesthesia // *Anesth. Analg.* 1986; 65: 1235–1236.
314. *Hart Y.M., Andermann F., Fish D.R. et al.* Chronic encephalitis and epilepsy in adults and adolescents: a variant of Rasmussen's syndrome? // *Neurology.* 1997; 48: 418–24.

315. *Harward S.C., Englot D.J.* // In: Reply: Seizure Outcomes in Occipital Lobe and Posterior Quadrant Epilepsy Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Neurosurgery.* 2019 Jun. 1; 84 (6): E449. doi: 10.1093/neuros/nyz066. PubMed PMID: 30968144.
316. *Haug K., Warnstedt M., Alekov A.K. et al.* Mutations in CLCN2 encoding a voltage-gated chloride channel are associated with idiopathic generalized epilepsies // *Nat. Genet.* 2003; 33 (4): 527–532.
317. *Hauser W.A., Hesdorffer D.C.* Epilepsy: Frequency, Causes and Consequences. New York: Demos; 1990.
318. *Hauser-Hauw C., Bancaud J.* Gustatory hallucinations in epileptic seizures: electrophysiological, clinical and anatomical correlates // *Brain.* 1987; 110: 339–359.
319. *He X., Chen F., Zhang Y., Gao Q., Guan Y., Wang J., Zhou J., Zhai F., Boison D., Luan G., Li T.* Upregulation of adenosine A2A receptor and downregulation of GLT1 is associated with neuronal cell death in Rasmussen's encephalitis // *Brain Pathol.* 2019 Jul. 28. doi: 10.1111/bpa.12770. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 3135367.
320. Health-Related Quality of Life (HRQOL). URL: <https://www.cdc.gov/hrqol/concept.htm>. Дата обращения: 08.07.2019.
321. *Henning O., Alfstad K.A., Nakken K.O., Lossius M.I.* A call for better information about epilepsy: The patients' perspective—An online survey. *Seizure.* 2019 Apr 27; 69: 173–179. doi: 10.1016/j.seizure.2019.04.015. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31054491.
322. *Henning O., Johannessen Landmark C., Traeen B., Svendsen T., Farmen A., Nakken K.O., Lossius M.* Sexual function in people with epilepsy: Similarities and differences with the general population // *Epilepsia.* 2019 Aug. 13. doi: 10.1111/epi.16311. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31407332.
323. *Henning O.J., Nakken K.O., Træen B., Mowinckel P., Lossius M.* Sexual problems in people with refractory epilepsy // *Epilepsy Behav.* 2016 Aug.; 61: 174–179. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.05.038. Epub 2016 Jun. 29. PubMed PMID: 27371882.
324. *Henry T.R., Drury I.* Non-epileptic seizures in temporal lobectomy candidates with medically refractory seizures // *Neurology.* 1997; 48 (5): 1374–1382.
325. *Hernandez-Diaz S., Smith C.R., Wyszynski D.F., Holmes L.B.* Risk of major malformations among infants exposed to carbamazepine during pregnancy // *Birth. Defects. Res. A Clin. Mol. Teratol.* 2007; 17: 357.
326. *Herpin T.H.* Des accès incomplets d'épilepsie. Paris: Baillière; 1867.

327. Herzog A.G., Drislane F.W., Schomer D.L., Pennell P.B., Bromfield E.B., Dworetzky B.A., Farina E.L., Frye C.A. Differential effects of antiepileptic drugs on sexual function and hormones in men with epilepsy // *Neurology*. 2005 Oct. 11; 65 (7): 1016–20. PubMed PMID: 16217052.
328. Herzog A.G., Fowler K.M., Sperling M.R., Liporace J.D., Kalayjian L.A., Heck C.N., Krauss G.L., Dworetzky B.A., Pennell P.B. Progesterone Trial Study Group. Variation of seizure frequency with ovulatory status of menstrual cycles // *Epilepsia*. 2011 Oct.; 52 (10): 1843–8. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03194.x. Epub 2011 Jul. 14. PubMed PMID: 21756250; PubMed Central PMCID: PMC4572701.
329. Herzog A.G. Menstrual disorders in women with epilepsy // *Neurology*. 2006 Mar 28; 66 (6 Suppl 3): S23–8. Review. PubMed PMID: 16567738.
330. Hilbom M., Tokola R., Kuusela V. et al. Prevention of alcohol withdrawal seizures with carbamazepine and valproic acid // *Alcohol*. 1989; 6: 223–226.
331. Hill D.S., Wlodarczyk B.J., Palacios A.M., Finnell R.H. Teratogenic effects of antiepileptic drugs // *Expert Rev Neurother*. 2010 Jun.; 10 (6): 943–59. doi: 10.1586/ern.10.57. Review. PubMed PMID: 20518610; PubMed Central PMCID: PMC2970517.
332. Hingray C., McGonigal A., Kotwas I., Micoulaud-Franchi J.A. The Relationship Between Epilepsy and Anxiety Disorders // *Curr Psychiatry Rep*. 2019 Apr. 29; 21 (6): 40. doi: 10.1007/s11920-019-1029-9. Review. PubMed PMID: 31037466.
333. Hitiris N., Barrett J.A., Brodie M.J. Erectile dysfunction associated with pregabalin add-on treatment in patients with partial seizures: five case reports // *Epilepsy Behav*. 2006; 8 (2): 418–421.
334. Hitti F.L., Piazza M., Sinha S., Kvint S., Hudgins E., Baltuch G., Diaz-Arastia R., Davis K.A., Litt B., Lucas T., Chen H.I. Surgical Outcomes in Post-Traumatic Epilepsy: A Single Institutional Experience // *Oper Neurosurg (Hagerstown)*. 2019 Mar. 29. pii: opz043. doi: 10.1093/ons/opz043. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30924499.
335. Hjalmarsson A., Blomqvist P., Sköldenberg B. Herpes simplex encephalitis in Sweden, 1990–2001: incidence, morbidity, and mortality // *Clin Infect Dis*. 2007 Oct 1; 45 (7): 875–80. Epub 2007 Aug. 24. PubMed PMID: 17806053.
336. Ho S.S., Berkovic S.F., Newton M.R. et al. Parietal lobe epilepsy: clinical features and seizure localization by ictal SPECT // *Neurology*. 1994; 44: 2277–2284.
337. Hocker S.E. Status Epilepticus // *Continuum (Minneapolis)*. 2015 Oct.; 21 (5 Neurocritical Care): 1362–83. doi: 10.1212/CON.0000000000000225. Review. PubMed PMID: 26426235.

338. Hodkinson B.P., Frith R.W., Mee E.W. Propofol and the electroencephalogram // *Lancet*. 1987; 8574: 1518.
339. Holmes L.B., Baldwin E.J., Smith C.R., Habecker E., Glassman L., Wong S.L., Wyszynski D.F. Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy // *Neurology*. 2008 May 27; 70 (22 Pt. 2): 2152–8. doi: 10.1212/01.wnl.0000304343.45104.d6. Epub 2008 Apr. 30. Erratum in: *Neurology*. 2009 Apr. 21; 72 (16): 1449. PubMed PMID: 18448870.
340. Holmes M.D., Wilkus R.J., Dodrill C.B. Coexistence of epilepsy in patients with nonepileptic seizures // *Epilepsia*. 1993; 34 (Suppl. 2): 13.
341. Howell S.J., Owen L., Chadwick D.W. Pseudostatus epilepticus // *Q. J. Med*. 1989; 71 (266): 507–519.
342. Hui A.C., Kwan P., Leung T.W., Soo Y., Mok V.C., Wong L.K. Diagnostic value and safety of long-term video-EEG monitoring // *Hong Kong Med. J*. 2007 Jun.; 13 (3): 228–30. PubMed PMID: 17548912.
343. Hunt S., Russell A., Smithson W.H., Parsons L., Robertson I., Waddell R., Irwin B., Morrison P.J., Morrow J., Craig J. UK Epilepsy and Pregnancy Register. Topiramate in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register // *Neurology*. 2008 Jul. 22; 71 (4): 272–6. doi: 10.1212/01.wnl.0000318293.28278.33. PubMed PMID: 18645165.
344. Iijima T., Nakamura Z., Iwao Y. et al. The epileptogenic properties of the volatile anesthetics sevoflurane and isoflurane in patients with epilepsy // *Anesth Analg*. 2000; 91: 989–95.
345. Ikeda A., Matsumoto R., Ohara S., Kunieda T., Shirakashi Y., Kaji R., Fukuyama H., Shibasaki H. Asymmetric tonic seizures with bilateral parietal lesions resembling frontal lobe epilepsy // *Epileptic Disord*. 2001 Jan.–Mar.; 3 (1): 17–22. PubMed PMID: 11313218.
346. Imbach L.L., Baumann C.R., Poryazova R., Geissler O., Brugger P., Sarnthein J., Mothersill I., Weller M., Oertel M.F., Stieglitz L.H. Anticonvulsive effect of anterior thalamic deep brain stimulation in super-refractory status epilepticus crucially depends on active stimulation zone-A single case observation // *Seizure*. 2019 Aug. 28; 71: 286–288. doi: 10.1016/j.seizure.2019.08.015. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31493681.
347. Isnard J., Guenot M., Sindou M. et al. Clinical manifestations of insular lobe seizures: a stereo-electroencephalographic study // *Epilepsia*. 2004; 45: 1079–1090.
348. Isojärvi J.I., Löfgren E., Juntunen K.S. et al. Effect of epilepsy and anti-epileptic drugs on male reproductive health // *Neurology*. 2004; 62 (2): 247–53.

349. *Isojärvi J.I., Turkka J., Pakarinen A.J. et al.* Thyroid function in men taking carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate for epilepsy // *Epilepsia*. 2001; 42 (7): 930–4.
350. *Isojärvi J.I., Taubøll E., Herzog A.G.* Effect of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function in individuals with epilepsy // *CNS Drugs*. 2005; 19 (3): 207–23. Review. PubMed PMID: 15740176.
351. *Ito B.M., Sato S., Kufta C.V. et al.* Effect of isoflurane and enflurane on the electrocorticogram of epileptic patients // *Neurology*. 1988; 38: 924–928.
352. *Iyer R.S., Rao R.M., Muthukalathi K., Kumar P.* Trapped ipsilateral lateral ventricle: a delayed complication of hemispherotomy for Rasmussen's encephalitis // *BMJ Case Rep*. 2017 Oct 19; 2017. pii: bcr-2017-222040. doi: 10.1136/bcr-2017-222040. PubMed PMID: 29054955.
353. *Jaaskelainen S.K., Kaisti K., Suni L. et al.* Sevoflurane is epileptogenic in healthy subjects at surgical levels of anesthesia // *Neurology*. 2003; 61: 1073–1078.
354. *Jackson J.H.* Selected Writings of John Hughlings Jackson. London: Staples Press; 1931.
355. *Jacobs R., Harvey A.S., Anderson V.* Executive function following focal frontal lobe lesions: impact of timing of lesion on outcome // *Cortex*. 2007 Aug.; 43 (6): 792–805. PubMed PMID: 17710830.
356. *Janjua N.A., Andermann E., Eeg-Olofsson O. et al.* Plasma amino acid and genetic studies in epilepsy // In: Beck-Mannagetta G., Anderson V.E., Doose H., Janz D. et al., eds. *Genetics of the Epilepsies*. Berlin: Heidelberg: Springer-Verlag; 1989: 162–171.
357. *Janszky J., Fogarasi A., Jokeit H. et al.* Lateralizing value of unilateral motor and somatosensory manifestations in frontal lobe seizures // *Epilepsy Res*. 2000; 43: 125–133.
358. *Janz D., Christian W.* Impulsiv-Petit mal // *Dtsch Z. Nervenheilk*. 1957; 176: 348–386.
359. *Janz D., Durner M.* Juvenile myoclonic epilepsy // In: *Epilepsy: A Comprehensive Textbook* / Eds. J.Jr. Engel, T.A. Pedley. Philadelphia: Lippincott–Raven Publishers; 1998: 2389–2400.
360. *Jaramillo-Jimenez E., Vargas-Garcia C., Rodriguez-Marquez I., Sandoval-Barríos J., Velez M.A., Alvarez J.F., Munoz N.L., Florez A.R., Massaro-Ceballos M., Jimenez-Jaramillo M.E.* Psychogenic non-epileptic and epileptic seizures: clues for a differential diagnosis. Findings from a Colombian study // *Rev. Neurol*. 2019 Aug. 16; 69 (4): 145–151. doi: 10.33588/rn.6904.2018442. Spanish, English. PubMed PMID: 31334557.

361. *Javidan M.* Electroencephalography in mesial temporal lobe epilepsy: a review // *Epilepsy Res. Treat*. 2012; 637430. doi: 10.1155/2012/637430. Epub 2012 Jun. 17. PubMed PMID: 22957235; PubMed Central PMCID: PMC3420622.
362. *Jennett B., Teasdale G.* Management of Head Injuries. Philadelphia: FA Davis; 1981.
363. *Jennett B.* Epilepsy After Non-Missile Head Injuries. 2nd ed. Chicago: William Heinemann; 1975.
364. *Jennum P., Ibsen R., Kjellberg J.* Welfare consequences for people diagnosed with nonepileptic seizures: A matched nationwide study in Denmark // *Epilepsy Behav*. 2019 Sep.; 98 (Pt. A): 59–65. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.06.024. Epub 2019 Jul. 9. PubMed PMID: 31299534.
365. *Jobst B.C., Williamson P.D.* Frontal lobe seizures // In: Riggio S., ed. *Psychiatric Clinics of North America*. Philadelphia: WB Saunders; 2005: 635–651.
366. *Kakisaka Y., Iwasaki M., Alexopoulos A.V., Enatsu R., Jin K., Wang Z.I., Mosher J.C., Dubarry A.S., Nair D.R., Burgess R.C.* Magnetoencephalography in fronto-parietal opercular epilepsy // *Epilepsy Res*. 2012 Nov.; 102 (1–2): 71–7. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2012.05.003. Epub 2012 May 31. PubMed PMID: 22658720; PubMed Central PMCID: PMC3645283.
367. *Kalachikov S., Evgrafov O., Ross B. et al.* Mutations in LGI1 cause autosomal-dominant partial epilepsy with auditory features // *Nat. Genet*. 2002; 30 (3): 35–341.
368. *Kalinin V.V., Zheleznova E.V.* Chronology and evolution of temporal lobe epilepsy and endocrine reproductive dysfunction in women: relationships to side of focus and catameniality // *Epilepsy Behav*. 2007 Sep.; 11 (2): 185–91. Epub 2007 Jun. 18. PubMed PMID: 17573242.
369. *Kalitzin S.N., Bauer P.R., Lamberts R.J., Velis D.N., Thijs R.D., Lopes Da Silva F.H.* Automated Video Detection of Epileptic Convulsion Slowing as a Precursor for Post-Seizure Neuronal Collapse // *Int. J. Neural. Syst*. 2016 Dec.; 26 (8): 1650027. Epub 2016 Apr 4. PubMed PMID: 27357326.
370. *Kalogjera-Sackellares D., Sackellares J.C.* Analysis of MMPI patterns in patients with psychogenic pseudoseizures // *Seizure*. 1997; 6 (6): 419–427.
371. *Kanner A.M., Iriarte J.* Psychogenic pseudoseizures: semiology and differential diagnosis // In: Kotagal P., Lüders H., eds. *The Epilepsies: Etiologies and Prevention*. San Diego: Academic Press; 1999: 509–517.
372. *Kanner A.M., Morris H.H., Lüders H. et al.* Supplementary motor seizures mimicking pseudoseizures: some clinical differences // *Neurology*. 1990; 40 (9): 1404–1407.

373. Kanner A.M., Parra J., Frey M. et al. Psychiatric and neurologic predictors of psychogenic pseudoseizure outcome // *Neurology*. 1999; 53 (5): 933–938.
374. Kanner A.M., Parra J. Psychogenic pseudoseizures: semiology and pathogenic mechanisms // In: *Epileptic Seizures: Pathophysiology and Clinical Semiology* / Eds. H. Lüders, S. Noachtar. 1st ed. New York: Churchill Livingstone; 2000: 766–773.
375. Kanner A.M. Pseudoseizures // In: Lüders H., ed. *Epilepsy: Comprehensive Review and Case Discussions*. London; Malden, MA: Martin Dunitz; 2001: 181–194.
376. Karami A., Khodarahimi S., Mazaheri M. Cognitive and perceptual functions in patients with occipital lobe epilepsy, patients with migraine, and healthy controls // *Epilepsy Behav.* 2019 Aug.; 97: 265–268. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.04.005. Epub 2019 Jun. 26. PubMed PMID: 31254847.
377. Karbowski K. Vertigo and epilepsy // *Schweiz Rundsch Med. Prax.* 1982; 71 (41): 1600–1604.
378. Kebir H., Carmant L., Fontaine F., Béland K., Bosoi C.M., Sanon N.T., Alvarez J.I., Desgent S., Pittet C.L., Hébert D., Langlois M.J., Rébillard R.M., Nguyen D.K., Cieuta-Walti C., Holmes G.L., Goodkin H.P., Mytinger J.R., Connolly M.B., Prat A., Haddad E. Humanized mouse model of Rasmussen's encephalitis supports the immune-mediated hypothesis // *J. Clin. Invest.* 2018 May 1; 128 (5): 2000–2009. doi: 10.1172/JCI97098. Epub 2018 Apr. 9. PubMed PMID: 29629902; PubMed Central PMCID: PMC5919802.
379. Kellinghaus C., Kotagal P. Lateralizing value of Todd's palsy in patients with epilepsy // *Neurology*. 2004; 62: 289–291.
380. Kellinghaus C., Lüders H.O. Frontal lobe epilepsy // *Epileptic Disord.* 2004 Dec.; 6 (4): 223–39. Review. PubMed PMID: 15634619.
381. Kilpatrick C.J., Davis S.M., Tress B.M. et al. Epileptic seizures in acute stroke // *Arch. Neurol.* 1990; 47: 157–160.
382. Kim D.W., Lee S.K., Yun C.-H. et al. Parietal lobe epilepsy: the semiology, yield of diagnostic workup, and surgical outcome // *Epilepsia*. 2004; 45 (6): 641–649.
383. Kim G.H., Lee H.W., Park H., Lee S.K., Lee S.A., Kim Y.I., Song H.K., Shin D.J., Hong S.B. Seizure exacerbation and hormonal cycles in women with epilepsy // *Epilepsy Res.* 2010 Aug.; 90 (3): 214–20. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2010.05.003. Epub 2010 Jun. 9. PubMed PMID: 20542664.
384. Kim J.H., Lee J.K., Koh S.B., Lee S.A., Lee J.M., Kim S.I., Kang J.K. Regional grey matter abnormalities in juvenile myoclonic epilepsy: a vox-

- el-based morphometry study // *Neuroimage*. 2007 Oct. 1; 37 (4): 1132–7. Epub 2007 Jul. 10. PubMed PMID: 17689105.
385. King D.W., Gallagher B.B., Murvin A.J. et al. Pseudoseizures: diagnostic evaluation // *Neurology*. 1982; 32 (1): 18–23.
386. Klein P., Serje A., Pezzullo J.C. Premature ovarian failure in women with epilepsy // *Epilepsia*. 2001; 42 (12): 1584–1589.
387. Klugah-Brown B., Luo C., Peng R., He H., Li J., Dong L., Yao D. Altered structural and causal connectivity in frontal lobe epilepsy // *BMC Neurol.* 2019 Apr. 25; 19 (1): 70. doi: 10.1186/s12883-019-1300-z. PubMed PMID: 31023252; PubMed Central PMCID: PMC6485093.
388. Kobayashi E., Andermann F., Andermann E. Familial mesial temporal lobe epilepsy // In: Gilman S., ed. *MedLink Neurology*. San Diego, CA: MedLink; 2005.
389. Kobayashi E., D'Agostino M.D., Lopes-Cendes I. et al. Hippocampal atrophy and T2-weighted signal changes in familial mesial temporal lobe epilepsy // *Neurology*. 2003; 60 (3): 405–409.
390. Kobayashi E., D'Agostino M.D., Lopes-Cendes I. et al. Outcome of surgical treatment in familial mesialtemporal lobe epilepsy // *Epilepsia*. 2003; 44 (8): 1080–1084.
391. Kobayashi E., Li L.M., Lopes-Cendes I. et al. Magnetic resonance imaging evidence of hippocampal sclerosis in asymptomatic first-degree relatives of patients with familial mesial temporal lobe epilepsy // *Arch. Neurol.* 2002; 59 (12): 1891–1894.
392. Kobayashi E., Lopes-Cendes I., Guerreiro C.A. et al. Seizure outcome and hippocampal atrophy in familial mesial temporal lobe epilepsy // *Neurology*. 2001; 56 (2): 166–172.
393. Kobayashi E., Santos N.F., Torres F.R. et al. Magnetic resonance imaging abnormalities in familial temporal lobe epilepsy with auditory auras // *Arch. Neurol.* 2003; 60 (11): 1546–1551.
394. Kofke W.A., Snider M.T., O'Connell B.K. et al. Isoflurane stops refractory seizures // *Anesthesiol. Rev.* 1987; 15: 58–59.
395. Kofke W.A., Snider M.T., Young R.S.K. et al. Prolonged low flow isoflurane anesthesia for status epilepticus // *Anesthesiology*. 1985; 62: 653–656.
396. Kofke W.A., Templehoff R., Dasheiff R.M. Anesthesia for epileptic patients and for epilepsy surgery // In: Cotrell J.E., Smith D.S., eds. *Anesthesia and Neurosurgery*. St Louis, MO: Mosby; 1994: 495–524.
397. Konatsu H., Taie S., Syoiti E. et al. Electrical seizure during sevoflurane anesthesia in two pediatric patients with epilepsy // *Anesth. Analg.* 1994; 81: 1535–1537.

398. Kose E., Guzel O., Arslan N. Analysis of hematological parameters in patients treated with ketogenic diet due to drug-resistant epilepsy // *Neurol. Sci.* 2018 Jan.; 39 (1): 85–89. doi: 10.1007/s10072-017-3152-x. Epub 2017 Oct. 16. PubMed PMID: 29038947.
399. Koska I., van Dijk R.M., Seiffert I., Di Liberto V., Möller C., Palme R., Hellweg R., Potschka H. Toward evidence-based severity assessment in rat models with repeated seizures: II. Chemical post-status epilepticus model // *Epilepsia.* 2019 Aug. 31. doi: 10.1111/epi.16330. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31471910.
400. Kotagal P., Arunkumar G., Hammel J. et al. Complex partial seizures of frontal lobe onset statistical analysis of ictal semiology // *Seizure.* 2003; 12 (5): 268–281.
401. Kotagal P., Costa M., Wyllie E. et al. Paroxysmal nonepileptic events in children and adolescents // *Pediatrics.* 2002; 110 (4): e46, 1–5.
402. Krauss G.L., Brandt J., Campbell M. et al. Antiepileptic medication and oral contraceptive interactions: a national survey of neurologists and obstetricians // *Neurology.* 1996; 46 (6): 1534–9.
403. Kreiger W., Copperman J., Laxer D.L. Seizures with etomidate anesthesia // *Anesth. Analg.* 1985; 64: 1226–1227.
404. Krumholz A., Niedermeyer E. Psychogenic seizures: a clinical study with follow-up data // *Neurology.* 1983; 33 (4): 498–502.
405. Krumholz A. Nonepileptic seizures: diagnosis and management // *Neurology.* 1999; 53 (5 Suppl. 2): S76–83.
406. Kuba R., Pohanka M., Zákopčan J., Novotná I., Rektor I. Sexual dysfunctions and blood hormonal profile in men with focal epilepsy // *Epilepsia.* 2006 Dec.; 47 (12): 2135–40. PubMed PMID: 17201714.
407. Kubota F., Shibata N., Shiihara Y. et al. Frontal lobe epilepsy with secondarily generalized 3 Hz spike-waves: a case report // *Clin. Electroencephalogr.* 1997; 28 (3): 166–171.
408. Kumar A., Chugani H.T. The role of radionuclide imaging in epilepsy, Part 1: Sporadic temporal and extratemporal lobe epilepsy // *J. Nucl. Med.* 2013 Oct.; 54 (10): 1775–81. doi: 10.2967/jnumed.112.114397. Epub 2013 Aug. 22. Review. PubMed PMID: 23970368.
409. Kumar S., Nagesh C.P., Thomas B., Radhakrishnan A., Menon R.N., Kesavadas C. Arterial spin labeling hyperperfusion in Rasmussen's encephalitis: Is it due to focal brain inflammation or a postictal phenomenon? // *J. Neuroradiol.* 2018 Feb.; 45 (1): 6–14. doi: 10.1016/j.neurad.2017.08.002. Epub 2017 Sep 18. PubMed PMID: 28923528.
410. Kurita N., Kawaguchi M., Hoshida T. et al. The effects of sevoflurane and hyperventilation on electrocorticogram spike activity in patients with refractory epilepsy // *Anesth. Analg.* 2005; 101: 517–23.

411. Kuyk J., Spinhoven P., van Dyck R. Hypnotic recall: a positive criterion in the differential diagnosis between epileptic and pseudoepileptic seizures // *Epilepsia.* 1999; 40 (4): 485–491.
412. Laff R., Mesad S., Devinsky O. Epileptic kinetopsia: ictal illusory motion perception // *Neurology.* 2003; 61 (9): 1262–1264.
413. LaFrance W.C.Jr., Devinsky O. The treatment of nonepileptic seizures: historical perspectives and future directions // *Epilepsia.* 2004; 45 (Suppl 2): 15–21.
414. LaFrance W.C.Jr., Devinsky O. Treatment of nonepileptic seizures // *Epilepsy Behav.* 2002; 3 (5 Suppl 1): S19–23.
415. Lambert C., Rees W.L. Intravenous barbiturates in the treatment of hysteria // *BMJ.* 1944; 2: 70–73.
416. Lambert M.V. Seizures, hormones and sexuality // *Seizure.* 2001; 10 (5): 319–340.
417. Lancman M.E., Asconape J. Clinical value of electroencephalographic monitoring in closed-circuit television (EEG-video). Analysis of 44 studies // *Medicina (B Aires).* 1990; 50 (4): 315–8. Spanish. PubMed PMID: 2130225.
418. Lancman M.E., Asconape J.J., Craven W.J. et al. Predictive value of induction of psychogenic seizures by suggestion // *Ann. Neurol.* 1994; 35 (3): 359–361.
419. Lancman M.E., Asconape J.J., Penry K.T. et al. Paroxysmal pain as sole manifestation of seizures // *Pediatr. Neurol.* 1993; 9 (5): 404–406.
420. Lawthom C., Bermejo P., Campos D., McMurray R., Villanueva V. Effectiveness and Safety/Tolerability of Eslicarbazepine Acetate in Epilepsy Patients Aged \geq 60 Versus $<$ 60 Years: A Subanalysis from the Euro-Esli Study // *Neurol. Ther.* 2019 May 16. doi: 10.1007/s40120-019-0137-0. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31098888.
421. Laxer K.D., Wilfong A., Morris G.L.L., Andermann F. Pilot study of Rituximab to treat chronic focal encephalitis // *Epilepsia.* 2008; 49: 121.
422. Leach J.P., Mohanraj R., Borland W. Alcohol and drugs in epilepsy: pathophysiology, presentation, possibilities, and prevention // *Epilepsia.* 2012 Sep.; 53 Suppl. 4: 48–57. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03613.x. Review. PubMed PMID: 22946721.
423. Lebowitz M.H., Blitt C.S., Dillon J.B. Clinical investigation of compound 374 (Ethrane) // *Anesth. Analg.* 1970; 49: 1–10.
424. Lee S., Lee S., Kim D.-W. et al. Occipital lobe epilepsy: clinical characteristics, surgical outcome, and role of diagnostic modalities // *Epilepsia.* 2005; 46 (5): 688–695.
425. Lee S.-T., Lui T.-N. Early seizures after mild closed head injury // *J. Neurosurg.* 1992; 76: 435–439.

426. Lee Y.-C., Yen D.-J., Lirng J.-F. et al. Epileptic seizures in a patient by immersing his right hand into hot water // *Seizure*. 2000; 9: 605–607.
427. Leis A.A., Ross M.A., Summers A.K. Psychogenic seizures: ictal characteristics and diagnostic pitfalls // *Neurology*. 1992; 42 (1): 95–99.
428. Lelliott P.T., Fenwick P. Cerebral pathology in pseudoseizures // *Acta Neurol. Scand.* 1991; 83 (2): 129–132.
429. Leone M., Bottacchi E., Beghi E. et al. Alcohol use is a risk factor for a first generalized tonic-clonic seizure // *Neurology*. 1997; 48: 614–620.
430. Leone M., Tonini C., Bogliun G., Monaco F., Mutani R., Bottacchi E., Gambaro P., Rocci E., Tassinari T., Cavestro C., Beghi E. Chronic alcohol use and first symptomatic epileptic seizures // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2002 Nov.; 73 (5): 495–9. PubMed PMID: 12397140; PubMed Central PMCID: PMC1738130.
431. Leppik I.E., Birnbaum A.K. Epilepsy in the elderly // *Ann. NY Acad. Sci.* 2010 Jan.; 1184: 208–24. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05113.x. Review. PubMed PMID: 20146700; PubMed Central PMCID: PMC4900895.
432. Lesser R.P. Psychogenic seizures // *Neurology*. 1996; 46 (6): 1499–1507.
433. Lewis R.J., Yee L., Inkelis S.H. et al. Clinical predictors of post-traumatic seizures in children with head trauma // *Ann. Emerg. Med.* 1993; 22: 1114–1118.
434. Lezaic N., Gore G., Josephson C.B., Wiebe S., Jetté N., Keezer M.R. The medical treatment of epilepsy in the elderly: A systematic review and meta-analysis // *Epilepsia*. 2019 Jul.; 60 (7): 1325–1340. doi: 10.1111/epi.16068. Epub 2019 Jun. 11. PubMed PMID: 31185130.
435. Liang L., Ma K.P., Leng H., Li Y.L., Fu J., Yao X.X., Liu Y.L., Liu Q. Rasmussen syndrome: a clinicopathologic study of four cases // *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2018 Sep. 8; 47 (9): 676–681. doi: 10.3760/cma.j.isn.0529-5807.2018.09.005. Chinese. PubMed PMID: 30220120.
436. Libbon R., Gadbaw J., Watson M., Rothberg B., Sillau S., Heru A., Strom L. The feasibility of a multidisciplinary group therapy clinic for the treatment of nonepileptic seizures // *Epilepsy Behav.* 2019 Sep.; 98 (Pt. A): 117–123. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.06.032. Epub 2019 Jul. 29. PubMed PMID: 31369968.
437. Lilly B., Maynard E., Melvin K., Holroyd S. “Capgras” Delusions Involving Belongings, Not People, and Evolving Visual Hallucinations Associated with Occipital Lobe Seizures // *Case Rep. Psychiatry*. 2018 Mar. 7; 2018: 1459869. doi: 10.1155/2018/1459869. eCollection 2018. PubMed PMID: 29707400; PubMed Central PMCID: PMC5863322.
438. Lin J.T.Y., Ziegler D.K., Lai C.W. et al. Convulsive syncope in blood donors // *Ann. Neurol.* 1982; 11: 525–528.

439. Lin W.J., Harnod T., Lin C.L., Kao C.H. Mortality Risk and Risk Factors in Patients with Posttraumatic Epilepsy: A Population-Based Cohort Study // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2019 Feb. 18; 16 (4). pii: E589. doi: 10.3390/ijerph16040589. PubMed PMID: 30781634; PubMed Central PMCID: PMC6406809.
440. Linder C., Hansson A., Sadek S., Gustafsson L.L., Pohanka A. Carbamazepine, lamotrigine, levetiracetam and valproic acid in dried blood spots with liquid chromatography tandem mass spectrometry; method development and validation // *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2018 Jan. 1; 1072: 116–122. doi: 10.1016/j.jchromb.2017.11.005. Epub 2017 Nov. 4. PubMed PMID: 29149735.
441. Liu A.W., Delgado-Escueta A.V., Gee M.N. et al. Juvenile myoclonic epilepsy in chromosome 6p12–p11: locus heterogeneity and recombinations // *Am. J. Med. Genet.* 1996; 63: 438–446.
442. Liu D., Wang X., Wang Y., Wang P., Fan D., Chen S., Guan Y., Li T., An J., Luan G. Detection of EBV and HHV6 in the Brain Tissue of Patients with Rasmussen’s Encephalitis // *Virology*. 2018 Oct.; 33 (5): 402–409. doi: 10.1007/s12250-018-0063-9. Epub 2018 Oct. 29. PubMed PMID: 30374827; PubMed Central PMCID: PMC6235760.
443. Liu R.S., Lemieux L., Bell G.S., Sisodiya S.M., Bartlett P.A., Shorvon S.D., Sander J.W., Duncan J.S. Cerebral damage in epilepsy: a population-based longitudinal quantitative MRI study // *Epilepsia*. 2005 Sep.; 46 (9): 1482–94. PubMed PMID: 16146444.
444. Liu Z., Chen Q., Chen Z., Wang J., Tian D., Wang L., Liu B., Zhang S. Clinical analysis on risk factors and prognosis of early post-traumatic epilepsy // *Arq. Neuropsiquiatr.* 2019 Jul. 15; 77 (6): 375–380. doi: 10.1590/0004-282X20190071. PubMed PMID: 31314838.
445. Lizarraga K.J., Serrano E.A., Tornes L., Kanner A.M., Lang A.E. Isolated Abdominal Motor Seizures of Mesial Parietal Origin: Epileptic Belly Dancing? // *Mov. Disord. Clin. Pract.* 2019 Apr. 19; 6 (5): 396–399. doi: 10.1002/mdc3.12762. eCollection 2019 Jun. PubMed PMID: 31286010; PubMed Central PMCID: PMC6592800.
446. LoGalbo A., Sawrie S., Roth D.L. et al. Verbal memory outcome in patients with normal preoperative verbal memory and left mesial temporal sclerosis // *Epilepsy Behav.* 2005; 6: 337–341.
447. Loiseau P. Sodium valproate, platelet dysfunction, and bleeding // *Epilepsia*. 1981; 22: 141–146.
448. Longaretti F., Dunkley C., Varadkar S. et al. Evolution of the EEG in children with Rasmussen’s syndrome // *Epilepsia*. 2012; 53: 1539–45.
449. Lossius M.I., Rønning O.M., Slapo G.D., Mowinckel P., Gjerstad L. Poststroke epilepsy: occurrence and predictors—a long-term prospec-

- tive controlled study (Akershus Stroke Study) // *Epilepsia*. 2005 Aug; 46 (8): 1246–51. PubMed PMID: 16060935.
450. *Lowson S., Gent J.P., Goodchild C.S.* Anticonvulsant properties of propofol and thiopentone: comparison using two tests in laboratory mice // *Br. J. Anaesth.* 1990; 64: 59–63.
451. *Lozsadi D.A., Hart I.K., Moore A.P.* Botulinum toxin A improves involuntary limb movements in Rasmussen syndrome // *Neurology*. 2004; 62: 1233–34.
452. *Lucke-Wold B.P., Nguyen L., Turner R.C., Logsdon A.F., Chen Y.W., Smith K.E., Huber J.D., Matsumoto R., Rosen C.L., Tucker E.S., Richter E.* Traumatic brain injury and epilepsy: Underlying mechanisms leading to seizure // *Seizure*. 2015 Dec.; 33: 13–23. doi: 10.1016/j.seizure.2015.10.002. Epub 2015 Oct. 29. Review. PubMed PMID: 26519659.
453. *Luef G., Madersbacher H.* Sexual dysfunction in patients with epilepsy // *Handb. Clin. Neurol.* 2015; 130: 383–94. doi: 10.1016/B978-0-444-63247-0.00022-5. Review. PubMed PMID: 26003256.
454. *Luerding R., Boeseback F., Ebner A.* Cognitive changes after epilepsy surgery in the posterior cortex // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2004; 75: 583–587.
455. *Lundborg M.* Die progressive Myoklonus-Epilepsie (Unverrichts Myoklonie). Uppsala: Almqvist und Wiksell; 1903.
456. *Luszczki J.J.* Third-generation antiepileptic drugs: mechanisms of action, pharmacokinetics and interactions // *Pharmacol. Rep.* 2009, 61 (2): 197–216.
457. *Luther J.S., McNamara J.O., Carwile S. et al.* Pseudoepileptic seizures: methods and video analysis to aid diagnosis // *Ann. Neurol.* 1982; 12 (5): 458–462.
458. *Lynn E., Lyons S., Langan Y., Craig S., Doherty C.* The role of alcohol dependency in deaths among people with epilepsy recorded by the National Drug-Related Deaths Index (NDRDI) in Ireland, 2004–2013 // *Seizure*. 2017 Feb.; 45: 52–55. doi: 10.1016/j.seizure.2016.11.014. Epub 2016 Nov. 23. PubMed PMID: 27919010.
459. *MacAllister W.S., Schaffer S.G.* Neuropsychological deficits in childhood epilepsy syndromes // *Neuropsychol. Rev.* 2007 Dec.; 17 (4): 427–444. Epub 2007 Oct. 26. Review. PubMed PMID: 17963043.
460. *MacEachern D.B., Mandle H.B., Herzog A.G.* Infertility, impaired fecundity, and live birth/pregnancy ratio in women with epilepsy in the USA: Findings of the Epilepsy Birth Control Registry // *Epilepsia*. 2019 Aug. 11. doi: 10.1111/epi.16312. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31402454.

461. *Magaudda A., Gugliotta S.C., Tallarico R., Buccheri T., Alfa R., Laganà A.* Identification of three distinct groups of patients with both epilepsy and psychogenic nonepileptic seizures // *Epilepsy Behav.* 2011 Oct.; 22 (2): 318–23. doi: 10.1016/j.yebeh.2011.07.005. Epub 2011 Aug. 15. PubMed PMID: 21840769.
462. *Magno E.N.* Proliferative hippocampal activity in a group of patients with Rasmussen's encephalitis: Neuronal, glial, and BDNF tissue expression correlations // *Epilepsy Behav.* 2018 May; 82: 29–37. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.02.022. Epub 2018 Mar. 23. PubMed PMID: 29579552.
463. *Maillard L., Vignal J.P., Anxionnat R. et al.* Semiologic value of ictal autoscopy // *Epilepsia*. 2004; 45 (4): 391–394.
464. *Major P., Thiele E.A.* Seizures in children: laboratory diagnosis and management // *Pediatr. Rev.* 2007 Nov.; 28 (11): 405–14. Erratum in: *Pediatr. Rev.* 2009 Jun.; 30 (6): 239. *Pediatr. Rev.* 2009 May; 30 (5): 181. PubMed PMID: 17974703.
465. *Majores M., Schoch S., Lie A., Becker A.J.* Molecular neuropathology of temporal lobe epilepsy: complementary approaches in animal models and human disease tissue // *Epilepsia*. 2007; 48 Suppl. 2: 4–12. Review. PubMed PMID: 17571348.
466. *Malek N., Heath C.A., Greene J.* A review of medication adherence in people with epilepsy // *Acta Neurol. Scand.* 2017; 135 (5): 507–515. doi: 10.1111/ane.12703.
467. *Malmgren K., Thom M.* Hippocampal sclerosis-origins and imaging // *Epilepsia*. 2012 Sep.; 53 Suppl. 4: 19–33. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03610.x. Review. PubMed PMID: 22946718.
468. *Mameniškienė R., Guk J., Jatužis D.* Family and sexual life in people with epilepsy // *Epilepsy Behav.* 2017 Jan.; 66: 39–44. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.10.012. Epub 2016 Dec. 22. PubMed PMID: 28025177.
469. *Manikandan S., Sinha P.K., Neema P.K. et al.* Severe seizures during propofol induction in a patient with syringomyelia receiving baclofen // *Anesth. Analg.* 2005; 100: 1468–1469.
470. *Manninen P.H., Burke S.J., Wennberg R. et al.* Intraoperative localization of an epileptogenic focus with alfentanil and fentanyl // *Anesth. Analg.* 1999; 88: 1101–1106.
471. *Mantegazza R., Bernasconi P., Baggi F. et al.* Antibodies against GluR3 peptides are not specific for Rasmussen's encephalitis but are also present in epilepsy patients with severe, early onset disease and intractable seizures // *J. Neuroimmunol.* 2002; 131 (1–2): 179–85.
472. *Marini C., King M.A., Archer J.S. et al.* Idiopathic generalised epilepsy of adult onset: clinical syndromes and genetics // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2003; 74: 192–196.

473. *Martin R., Burneo J.G., Prasad A. et al.* Frequency of epilepsy in patients with psychogenic seizures monitored by video-EEG // *Neurology*. 2003; 61 (12): 1791–1792.
474. *Martins da Silva A., Nunes B., Vaz A.R. et al.* Posttraumatic epilepsy in civilians: clinical and electroencephalographic studies // *Acta Neurochir*. 1992; 55 (Suppl): 56–63.
475. *Masters L.T., Perrine K., Devinsky O. et al.* Wada testing in pediatric patients by use of propofol anesthesia // *Am. J. Neuroradiol*. 2000; 21: 1302–1305.
476. *Matalon S., Schechtman S., Goldzweig G., Ornoy A.* The teratogenic effect of carbamazepine: a meta-analysis of 1255 exposures // *Reprod Toxicol*. 2002 Jan.–Feb.; 16 (1): 9–17. PubMed PMID: 11934528.
477. *Mathern G.W., Adelson P.D., Cahan L.D., Leite J.P.* Hippocampal neuron damage in human epilepsy: Meyer's hypothesis revisited // *Prog. Brain Res*. 2002; 135: 237–51. PubMed PMID: 12143344.
478. *Mattson R.H., Sturman J.K., Gronowski M.L. et al.* Effect of alcohol intake in nonalcoholic epileptics // *Neurology*. 1975; 25: 361–362.
479. *McKenney J.M., Slining J.M., Henderson H.R. et al.* The effect of clinical pharmacy services on patients with essential hypertension // *Circulation*. 1973; 48: 1104–1111.
480. *Meador K.J., Pennell P.B., Harden C.L., Gordon J.C., Tomson T., Kaplan P.W., Holmes G.L., French J.A., Hauser W.A., Wells P.G., Cramer J.A.* HOPE Work Group. Pregnancy registries in epilepsy: a consensus statement on health outcomes // *Neurology*. 2008 Sep. 30; 71 (14): 1109–1117. doi: 10.1212/01.wnl.0000316199.92256.af. Epub 2008 Aug 13. Review. PubMed PMID: 18703463.
481. *Meencke H.J., Janz D.* Neuropathological findings in primary generalized epilepsy. A study of eight cases // *Epilepsia*. 1984; 25: 8–21.
482. *Meencke H.J., Veith G.* The relevance of slight migrational disturbances (microdysgenesis) to the etiology of the epilepsies // In: *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies* / Eds. A.V. Delgado-Escueta, W.A. Wilson, R.W. Olsen et al. 3rd ed. *Advances in Neurology*. Vol. 79. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999: 123–131.
483. *Meierkord H., Will B., Fish D. et al.* The clinical features and prognosis of pseudoseizures diagnosed using video-EEG telemetry // *Neurology*. 1991; 41 (10): 1643–1646.
484. *Meletti S., Tinuper P., Bisulli F. et al.* A supplementary sensorimotor area involvement for both negative and positive motor phenomena. Epileptic negative myoclonus and brief asymmetric tonic seizures // *Epileptic Disord*. 2000; 3 (2): 163–168.

485. *Mendonça G.S., Sander J.W.* Post traumatic epilepsy: there is still much to learn // *Arq. Neuropsiquiatr*. 2019 Jul. 15; 77 (6): 373–374. doi: 10.1590/0004-282X20190068. PubMed PMID: 31314837.
486. *Micale M.S.* *Approaching Hysteria: Disease and its Interpretations*. Princeton, NJ: Princeton University Press; 1995.
487. *Michelucci R., Poza J.J., Sofia V. et al.* Autosomal dominant lateral temporal epilepsy: clinical spectrum, new epitempin mutations, and genetic heterogeneity in seven European families // *Epilepsia*. 2003; 44 (10): 1289–1297.
488. *Mikkonen K., Tapanainen P., Pakarinen A.J. et al.* Serum androgen levels and testicular structure during pubertal maturation in male subjects with epilepsy // *Epilepsia*. 2004; 45 (7): 769–76.
489. *Miller-Pitt P.L., Elcock B.J., Maharaj M.* The management of status epilepticus with continuous propofol infusion // *Anesth. Analg*. 1994; 78 (6): 1193–1194.
490. *Miles M.V., Miles L., Horn P.S., DeGrauw T.J.* Enzyme inducing antiepileptic drugs are associated with mitochondrial proliferation and increased cytochrome c oxidase activity in muscle of children with epilepsy // *Epilepsy Res*. 2012 Jan; 98 (1): 76–87. doi: 10.1016/j.eplesyres.2011.08.018. Epub 2011 Sep. 19. PubMed PMID: 21937196.
491. *Mishra M., Singh R., Mukherjee S., Sharma D.* Dehydroepiandrosterone's antiepileptic action in FeCl₃-induced epileptogenesis involves upregulation of glutamate transporters // *Epilepsy Res*. 2013; 106: 83–91.
492. *Modica P.A., Tempelhoff R., White P.F.* Pro- and anticonvulsant effects of anesthetics (part I and II) // *Anesth. Analg*. 1990; 70: 303–315, 433–444.
493. *Montouris G., Morris G.L.* Reproductive and sexual dysfunction in men with epilepsy // *Epilepsy Behav*. 2005; 7 (2): 7–14.
494. *Morante-Redolat J.M., Gorostidi-Pagola A., Piquer-Sirerol S. et al.* Mutations in the LGI1/epitempin gene on 10q24 cause autosomal dominant lateral temporal epilepsy // *Hum. Mol. Genet*. 2002; 11 (9): 1119–1128.
495. *Morris H.H., Klem G., Gilmore-Pollak W.* Hair loss after prolonged EEG/video monitoring // *Neurology*. 1992 Jul.; 42 (7): 1401–1402. PubMed PMID: 1620354.
496. *Morris H.H., Dinner D.S., Luders H. et al.* Supplementary motor seizures: clinical and electroencephalographic findings // *Neurology*. 1988; 38 (7): 1075–1082.
497. *Morrow J., Russell A., Guthrie E., Parsons L., Robertson I., Waddell R., Irwin B., McGivern R.C., Morrison P.J., Craig J.* Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*.

- 2006 Feb.; 77 (2): 193–8. Epub 2005 Sep. 12. PubMed PMID: 16157661; PubMed Central PMCID: PMC2077578.
498. Mory S., Li L.M., Guerreiro C.A.M. et al. Thalamic dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy: a proton MRS study // *Epilepsia*. 2003; 44: 1402–1405.
499. Moshé S., Perucca E., Ryvlin P., Tomson T. Epilepsy: new advances // *Lancet*. 2015 Mar. 7; 385 (9971): 884–98. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60456-6. Epub 2014 Sep. 24. PubMed PMID: 25260236.
500. Mostacci B., Bisulli F., Muccioli L., Minardi I., Bandini M., Licchetta L., Zucchelli M., Leta C., Michelucci R., Zanella M., Tinuper P. Super refractory status epilepticus in Lafora disease interrupted by vagus nerve stimulation: A case report // *Brain Stimul*. 2019 Aug. 20. pii: S1935-861X(19)30354-7. doi: 10.1016/j.brs.2019.08.008. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31471204.
501. Motta E., Golba A., Ostrowska Z., Steposz A., Huc M., Kotas-Rusnak J., Łuszczki J.J., Czuczwar S.J., Lason W. Progesterone therapy in women with epilepsy // *Pharmacol. Rep.* 2013; 65 (1): 89–98. PubMed PMID: 23563027.
502. Mueller S.G., Laxer K.D., Cashdollar N., Buckley S., Paul C., Weiner M.W. Voxel-based optimized morphometry (VBM) of gray and white matter in temporal lobe epilepsy (TLE) with and without mesial temporal sclerosis // *Epilepsia*. 2006 May; 47 (5): 900–7. PubMed PMID: 16686655; PubMed Central PMCID: PMC2744650.
503. Müffelmann B., Bien C.G. Pharmacological treatment of women with epilepsy before and during pregnancy // *Nervenarzt*. 2016 Oct.; 87 (10): 1115–1126. Review. German. PubMed PMID: 27631817.
504. Mullins G.M., O'Sullivan S.S. A study of idiopathic generalised epilepsy in an Irish population // *Seizure*. 2007; 16 (3): 204–210.
505. Musella L., Wilder B.J., Schmidt R.P. Electroencephalographic activation with intravenous methohexital in psychomotor epilepsy // *Neurology*. 1971; 21: 594–602.
506. Najafi M.R., Tabesh H., Hosseini H., Akbari M., Najafi M.A. Early and late posttraumatic seizures following traumatic brain injury: A five-year follow-up survival study // *Adv Biomed Res*. 2015 May 11; 4: 82. doi: 10.4103/2277-9175.156640. eCollection 2015. PubMed PMID: 26015908; PubMed Central PMCID: PMC4434449.
507. Nass R.D., Hansen N., Quesada C., Rüber T., Kornblum C., Zsurka G., Hermann P., Becker A., Gärtner F., Hattingen E., Block W., Steidl E., Elger C.E., Surges R., Kunz W.S. Retinoencephalopathy with occipital lobe epilepsy in an OPA-1 mutation carrier // *Seizure*. 2019 Mar.; 66: 1–3.

- doi: 10.1016/j.seizure.2019.01.029. Epub 2019 Jan. 30. PubMed PMID: 30738307.
508. Nass R.D., Sassen R., Elger C.E., Surges R. The role of postictal laboratory blood analyses in the diagnosis and prognosis of seizures // *Seizure*. 2017 Apr.; 47: 51–65. doi: 10.1016/j.seizure.2017.02.013. Epub 2017 Feb. 27. Review. PubMed PMID: 28288363.
509. Neigh J.L., Garman J.K., Harp J.R. The electroencephalographic pattern during anaesthesia with Ethrane: effects of depth of anaesthesia, PaCO₂, and nitrous oxide // *Anesthesiology*. 1971; 35: 482–487.
510. Neill J.C., Alvarez N. Differential diagnosis of epileptic versus pseudo-epileptic seizures in developmentally disabled persons // *Appl. Res. Ment. Retard*. 1986; 7 (3): 285–298.
511. Ng S.K.C., Hauser W.A., Brust J.C.M. et al. Alcohol consumption and withdrawal in new-onset seizures // *N. Engl. J. Med*. 1988; 319: 666–673.
512. Ng Y., Kim H.L., Wheless J.W. Successful neurosurgical treatment of childhood complex partial status epilepticus with focal resection // *Epilepsia*. 2003; 44 (3): 468–471.
513. Ngugi A.K., Bottomley C., Kleinschmidt I. et al. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach // *Epilepsia*. 2010; 51: 883–890.
514. Nibber A., Clover L., Pettingill P., Waters P., Elger C.E., Bien C.G., Vincent A., Lang B. Antibodies to AMPA receptors in Rasmussen's encephalitis // *Eur. J. Paediatr. Neurol*. 2016 Mar.; 20 (2): 222–227. doi: 10.1016/j.ejpn.2015.12.011. Epub 2016 Jan. 6. PubMed PMID: 26785913.
515. Niedermeyer E., Blumer D., Holscher E. et al. Classical hysterical seizures facilitated by anticonvulsant toxicity // *Psychiatr. Clin. (Basel)*. 1970; 3 (2): 71–84.
516. Niedermeyer E. *Compendium of the Epilepsies*. Springfield, IL: Charles C Thomas; 1974.
517. Niedermeyer E. Epileptic seizure disorders // In: Niedermeyer E., Lopes da Silva F, eds. *Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields*. Baltimore : Urban & Schwarzenberg, 2000: 476–585.
518. Nieminen K., Westeren-Punnonen S., Kokki H. et al. Sevoflurane anaesthesia in children after induction of anaesthesia with midazolam and thiopental does not cause epileptiform EEG // *Br. J. Anaesth*. 2002; 89: 853–856.
519. Nissenkorn A., Tzadok M., Bar-Yosef O., Ben-Zeev B. Treatment with brivaracetam in children — The experience of a pediatric epilepsy center // *Epilepsy Behav*. 2019 Nov. 4; 101 (Pt. A): 106541. doi: 10.1016/

- j.yebh.2019.106541. Epub ahead аблюдавших 31 of print PubMed PMID: 31698260.
520. Nitta N., Usui N., Kondo A., Tottori T., Terada K., Araki Y., Nakaoka K., Kawaguchi N., Idebuchi G., Nozaki K., Inoue Y. Semiology of hyperkinetic seizures of frontal versus temporal lobe origin // *Epileptic Disord.* 2019 Apr 1; 21 (2): 154–165. doi: 10.1684/epd.2019.1047. PubMed PMID: 31010798.
521. Noachtar S., Güldiken B. Diagnosis of non-epileptic paroxysmal disorders and epileptic seizures // *Nervenarzt.* 2017 Oct.; 88 (10): 1109–1118. DOI: 10.1007/s00115-017-0397-9. Review. German. PubMed PMID: 28842725.
522. Nobili L., Cossu M., Mai R. et al. Sleep-related hyperkinetic seizures of temporal lobe origin // *Neurology.* 2004; 62 (3): 482–485.
523. Noe K. Mission: Control. How Can We Increase Highly Effective Contraception Use in Women With Epilepsy? // *Epilepsy Curr.* 2019 Aug. 13:1535759719869014. doi:10.1177/1535759719869014. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31409154].
524. Nolan D.A., Chen B., Michon A.M., Salatka E., Arndt D. A Rasmussen encephalitis, autoimmune encephalitis, and mitochondrial disease mimicker: expanding the DNM1L-associated intractable epilepsy and encephalopathy phenotype // *Epileptic Disord.* 2019 Feb. 1; 21 (1): 112–116. doi: 10.1684/epd.2019.1036. PubMed PMID: 30767894.
525. Nowacki T.A., Jirsch J.D. Evaluation of the first seizure patient: Key points in the history and physical examination // *Seizure.* 2017; 49: 54–63. doi:10.1016/j.seizure.2016.12.002.
526. O'Donohoe N.V. *Epilepsies of Childhood*, 2nd ed. London: Butterworths; 1985.
527. Oei-Lim V.L.B., Kalkman C.J., Bouvy-Berends E.C. et al. A comparison of the effects of propofol and nitrous oxide on the electroencephalogram in epileptic patients during conscious sedation for dental procedures // *Anesth. Analg.* 1992; 75: 708–714.
528. Ohm W.W., Cullen B.F., Amory D.W. et al. Delayed seizure activity following enflurane anesthesia // *Anesthesiology.* 1975; 42: 367–368.
529. Olmsted C.L., Kockler D.R. Topiramate for alcohol dependence // *Ann. Pharmacother.* 2008 Oct.; 42 (10): 1475–80. doi: 10.1345/aph.1L157. Epub 2008 Aug. 12. Review. PubMed PMID: 18698008.
530. Olson D.M., Dawson E.A., Stutzman S.E., Hays R.S. Response to: Assessing sexual dysfunction in men with epilepsy: A need for specific tools! *Epilepsy Behav.* 2019 Jul. 23:106278. doi: 10.1016/j.yebh.2019.04.031. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31350173.

531. O'Malley P.G., Jackson J.L., Santoro J. et al. Antidepressant therapy for unexplained symptoms and symptom syndromes // *J. Fam. Pract.* 1999; 48 (12): 980–990.
532. O'Muircheartaigh J., Vollmar C., Barker G.J., Kumari V., Symms M.R., Thompson P., Duncan J.S., Koeppe M.J., Richardson M.P. Focal structural changes and cognitive dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy // *Neurology.* 2011 Jan. 4; 76 (1): 34–40. doi: 10.1212/WNL.0b013e318203e93d. PubMed PMID: 21205693; PubMed Central PMCID: PMC3030222.
533. Opekin K., Kalnins R.M., Halliday G. et al. Idiopathic generalized epilepsy. Lack of significant microdysgenesis // *Neurology.* 2000; 55: 1101–1106.
534. Opitz A., Marschall M., Degan R. et al. General anesthesia in patients with epilepsy and status epilepticus // In: *Status Epilepticus: Mechanisms of Brain Damage and Treatment* / Eds. A.V. Delgado-Escueta, C.G. Wasterlain, D.M. Treiman et al. New York: Raven Press; 1983: 531–535.
535. Ornstein E., Matteo R.S., Schwartz A.E. et al. The effects of phenytoin on the magnitude and duration of neuromuscular block following atracurium or vecuronium // *Anesthesiology.* 1987; 67: 191–196.
536. Ornstein E., Matteo R.S., Young W.L. et al. Resistance to metocurine-induced neuromuscular blockade in patients receiving phenytoin // *Anesthesiology.* 1985; 63: 294–298.
537. Ostergard T., Sweet J., Kusyk D., Herring E., Miller J. Animal models of post-traumatic epilepsy // *J. Neurosci. Methods.* 2016 Oct. 15; 272: 50–55. doi:10.1016/j.jneumeth.2016.03.023. Epub 2016 Apr. 1. Review. PubMed PMID: 27044802.
538. Oto M., Espie C., Pelosi A. et al. The safety of antiepileptic drug withdrawal in patients with non-epileptic seizures // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2005; 76 (12): 1682–1685.
539. Ottman R., Lee J.H., Risch N. et al. Clinical indicators of genetic susceptibility to epilepsy // *Epilepsia.* 1996; 37: 353–361.
540. Ottman R., Winawer M.R., Kalachikov S. et al. LGI1 mutations in autosomal dominant partial epilepsy with auditory features // *Neurology.* 2004; 62 (7): 1120–1126.
541. Pakalnis A., Paolicchi J. Psychogenic seizures after head injury in children // *J. Child. Neurol.* 2000; 15: 78–80.
542. Pal D.K., Durner M., Klotz I. et al. Complex inheritance and parent-of-origin effect in juvenile myoclonic epilepsy // *Brain Dev.* 2006; 28 (2): 92–98.
543. Pal D.K., Evgrafov O.V., Tabares P. et al. BRD2 (RING3) is a probable major susceptibility gene for common juvenile myoclonic epilepsy // *Am. J. Hum. Genet.* 2003; 73: 261–270.

544. Panayiotopoulos C.P., Obeid T., Tahan A.R. Juvenile myoclonic epilepsy: a 5-year prospective study // *Epilepsia*. 1994; 35: 285–296.
545. Panayiotopoulos C.P. *The Epilepsies*. Oxford: Bladon; 2005.
546. Pandey S., Garg R.K., Malhotra H.S., Uniyal R., Kumar N. Atypical frontal lobe seizure as the first manifestation of gall-bladder cancer: a case report // *BMC Neurol*. 2019 May 10; 19 (1): 95. doi: 10.1186/s12883-019-1318-2. PubMed PMID: 31077150; PubMed Central PMCID: PMC6511165.
547. Pardo C.A., Vining E.P., Guo L. et al. The pathology of Rasmussen syndrome: stages of cortical involvement and neuropathological studies in 45 hemispherectomies // *Epilepsia*. 2004; 45: 516–26.
548. Parent J.M., Lowenstein D.H. Treatment of refractory generalized status epilepticus with continuous infusion of midazolam // *Neurology*. 1994; 44: 1837–1840.
549. Park J.T., Fernandez-Baca Vaca G., Tangen R.B., Cohen M.L., Miller J.P. Noninvasive Presurgical Data for One-Stage Leucotomy in Catastrophic Epilepsy // *World Neurosurg*. 2018 Aug.; 116: 268–273. doi: 10.1016/j.wneu.2018.05.182. Epub 2018 Jun. 1. PubMed PMID: 29864567.
550. Parra J., Kanner A.M., Iriarte J. et al. When should induction protocols be used in the diagnostic evaluation of patients with paroxysmal events? // *Epilepsia*. 1998; 39 (8): 863–867.
551. Paschal A.M., Rush S.E., Sadler T. Factors associated with medication adherence in patients with epilepsy and recommendations for improvement // *Epilepsy Behav*. 2014; 31: 346–350. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.10.002.
552. Patrikelis P., Alexoudi A., Takoussi M., Liouta E., Lucci G., Korfiatis S., Verentzioti A., Sakas D., Gatzonis S. Emotional asymmetries in refractory medial temporal and frontal lobe epilepsy: Their impact on predicting lateralization and localization of seizures // *Epilepsy Behav*. 2019 May; 94: 269–276. doi:10.1016/j.yebeh.2019.03.008. Epub 2019 Apr 11. PubMed PMID: 30981983.
553. Patterson K.P., Baram T.Z., Shinnar S. Origins of temporal lobe epilepsy: febrile seizures and febrile status epilepticus // *Neurotherapeutics*. 2014 Apr.; 11 (2): 242–50. doi: 10.1007/s13311-014-0263-4. Review. PubMed PMID: 24604424; PubMed Central PMCID: PMC3996115.
554. Paul R., Harris R. A comparison of methohexitone and thiopentone in electrocorticography // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1970; 33: 100–104.
555. Pauri F., Pierelli F., Chatrjian G.E., Erdly W.W. Long-term EEG-video-audio monitoring: computer detection of focal EEG seizure patterns // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol*. 1992 Jan.; 82 (1): 1–9. PubMed PMID: 1370137.

556. Paxton J.W. Effects of aspirin on serum phenytoin kinetics in healthy subject // *Clin. Pharmacol. Ther*. 1980; 27: 170–178.
557. Peguero E., Abou-Khalil B., Fakhoury T. et al. Self-injury and incontinence in psychogenic seizures // *Epilepsia*. 1995; 36 (6): 586–591.
558. Penfield W., Jasper H. *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain*. Boston: Little, Brown & Co.; 1954.
559. Petruzzi A., Rigamonti A., Finocchiaro C.Y., Borelli P., Lamperti E., Silvani A., Regazzoni R., Stanzani L., Salmaggi A. Psychological features and quality of life in 50 adult patients with epilepsy and their caregivers from the Lecco epilepsy center, Italy // *Epilepsy Behav*. 2017 Jun.; 71 (Pt. A): 13–16. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.03.024. Epub 2017 Apr. 22. PubMed PMID: 28441636.
560. Phan T.G., Cascino G.D., Fulgham J. Ictal abdominal pain heralding parietal lobe haemorrhage // *Seizure*. 2001; 10: 56–59.
561. Phillips H.A., Marini C., Scheffer I.E. et al. A de novo mutation in sporadic nocturnal frontal lobe epilepsy // *Ann. Neurol*. 2000; 48 (2): 264–267.
562. Pichler M., Hocker S. Management of status epilepticus // *Handb. Clin. Neurol*. 2017; 140: 131–151. doi: 10.1016/B978-0-444-63600-3.00009-X. Review. PubMed PMID: 28187796.
563. Pillai J.A., Haut S.R. Patients with epilepsy and psychogenic non-epileptic seizures: an inpatient video-EEG monitoring study // *Seizure*. 2012 Jan.; 21 (1): 24–7.
564. Pitkänen A., Nissinen J., Nairismägi J., Lukasiuk K., Gröhn O.H., Miettinen R., Kauppinen R. Progression of neuronal damage after status epilepticus and during spontaneous seizures in a rat model of temporal lobe epilepsy // *Prog. Brain Res*. 2002; 135: 67–83. PubMed PMID: 12143371.
565. Pope R.A., Thompson P.J., Rantell K., Stretton J., Wright M.A., Foong J. Frontal lobe dysfunction as a predictor of depression and anxiety following temporal lobe epilepsy surgery // *Epilepsy Res*. 2019 May.; 152: 59–66. doi:10.1016/j.eplepsyres.2019.03.003. Epub 2019 Mar. 19. PubMed PMID: 30909053.
566. Poza J.J., Saenz A., Martinez-Gil A. et al. Autosomal dominant lateral temporal epilepsy: clinical and genetic study of a large Basque pedigree linked to chromosome 10q // *Ann. Neurol*. 1999; 45 (2): 182–188.
567. Proserpio P., Cossu M., Francione S., Tassi L., Mai R., Didato G., Castana L., Cardinale F., Sartori I., Gozzo F., Citterio A., Schiariti M., Lo Russo G., Nobili L. Insular-opercular seizures manifesting with sleep-related paroxysmal motor behaviors: a stereo-EEG study // *Epilepsia*. 2011 Oct.; 52 (10): 1781–91. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03254.x. Epub 2011 Aug. 29. PubMed PMID: 21883183.

568. Punia V., Bena J., Gonzalez-Martinez J., Bingaman W., Najm I., Stojic A., Prayson R. Histopathologic substrate of drug-resistant epilepsy in older adults and the elderly undergoing surgery // *Epilepsia Open*. 2019 Feb. 28; 4 (2): 328–333. doi: 10.1002/epi4.12312. eCollection 2019 Jun. PubMed PMID: 31168500; PubMed Central PMCID: PMC6546012.
569. Pylvänen V., Knip M., Pakarinen A.J. et al. Fasting serum insulin and lipid levels in men with epilepsy // *Neurology*. 2003; 60 (4): 571–4.
570. Quarato P.P., Di Gennaro G., Manfredi M. et al. Atypical Lennox-Gastaut syndrome successfully treated with removal of a parietal dysembryoplastic tumour // *Seizure*. 2002; 11: 325–329.
571. Rabot T. De la myoclonie épileptique. Paris: Thèse; 1899.
572. Rainesalo S., Keranen T., Palmio J. et al. Plasma and cerebrospinal fluid amino acids in epileptic patients // *Neurochem Res*. 2004; 29: 319–324.
573. Rainesalo S., Saransaari P., Peltola J. et al. Uptake of GABA and activity of GABA-transaminase in platelets from epileptic patients // *Epilepsy Res*. 2003; 53: 233–239.
574. Raju P.K., Satishchandra P., Nayak S., Iyer V., Sinha S., Anand A. Microtubule-associated defects caused by EFHC1 mutations in juvenile myoclonic epilepsy // *Hum Mutat*. 2017 Jul.; 38 (7): 816–826. doi: 10.1002/humu.23221. Epub 2017 May 2. PubMed PMID: 28370826.
575. Ramsay R.E., Cohen A., Brown M.C. Coexisting epilepsy and non-epileptic seizures // In: Rowan A.J., Gates J.R., eds. *Non-Epileptic Seizures*. 1st ed. Stoneham, MA: Butterworth-Heinemann; 1993: 47–54.
576. Rao T.L.K., Mummaneni N., El-Etr A.A. Convulsions: An unusual response to intravenous fentanyl administration [Letter] // *Anesth. Analg*. 1982; 61: 1020–1021.
577. Rasmussen T. Cortical resection in the treatment of focal epilepsy // In: *Neurosurgical Management of the Epilepsies* / Eds. D.P. Purpura, R.K. Penry, R.D. Walter. New York: Raven Press; 1975: 139–154.
578. Rasmussen T. Surgery for epilepsy arising in regions other than the temporal and frontal lobes // In: *Neurosurgical Management of the Epilepsies* / Eds. D.P. Purpura, R.K. Penry, R.D. Walter. New York: Raven Press; 1975: 207–226.
579. Rasmussen T., Obszewski J., Lloyd-Smith D. Focal seizures due to chronic localized encephalitis // *Neurology*. 1958; 8: 435–445.
580. Rathore C., Henning O.J., Luef G., Radhakrishnan K. Sexual dysfunction in people with epilepsy // *Epilepsy Behav*. 2019 Sep. 29; 100 (Pt. A): 106495. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106495. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 31577987.
581. Ray A., Kotagal P. Temporal lobe epilepsy in children: overview of clinical semiology // *Epileptic.. Disord*. 2005; 7: 299–307.

582. Reddy D.S. The neuroendocrine basis of sex differences in epilepsy // *Pharmacol. Biochem. Behav*. 2017 Jan.; 152: 97–104. doi: 10.1016/j.pbb.2016.07.002. Epub 2016 Jul. 14. Review. PubMed PMID: 27424276.
583. Rémi J., Noachtar S. Differential diagnosis of epileptic seizures // *Nervenarzt*. 2012 Feb.; 83 (2): 162–6. DOI: 10.1007/s00115-011-3427-z. German. PubMed PMID: 22237650.
584. 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; 127 (1): 209–213. doi: 10.1016/j.clinph.2015.06.012.
585. Requena M., Sarria-Estrada S., Santamarina E., Quintana M., Sueiras M., Rovira A., Toledo M. Peri-ictal magnetic resonance imaging in status epilepticus: Temporal relationship and prognostic value in 60 patients // *Seizure*. 2019 Aug. 31; 71: 289–294. doi: 10.1016/j.seizure.2019.08.013. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31499473.
586. Reuber M., Fernandez G., Bauer J. et al. Interictal EEG abnormalities in patients with psychogenic nonepileptic seizures // *Epilepsia*. 2002; 43 (9): 1013–1020.
587. Reuber M., Pukrop R., Bauer J. et al. Outcome in psychogenic nonepileptic seizures: 1 to 10-year follow-up in 164 patients // *Ann. Neurol*. 2003; 53 (3): 305–311.
588. Reynolds K., Lewis L.B., Nolen J.D.L. et al. Alcohol consumption and risk of stroke. A meta-analysis // *JAMA*. 2003; 289: 579–588.
589. Riechmann J., Willems L.M., Boor R., Kieslich M., Knake S., Langner C., Neubauer B.A., Oberman B., Philippi H., Reese J.P., Rochel M., Schubert-Bast S., Seeger J., Seipelt P., Stephani U., Rosenow F., Hamer H.M., Strzelczyk A. Quality of life and correlating factors in children, adolescents with epilepsy, and their caregivers: A cross-sectional multicenter study from Germany // *Seizure*. 2019 Mar. 29; 69: 92–98. doi: 10.1016/j.seizure.2019.03.016. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31004927.
590. Robitaille Y. Neuropathologic aspects of chronic encephalitis // In: Andermann F., editor. *Chronic encephalitis and epilepsy Rasmussen's syndrome*. Boston: Butterworth-Heinemann; 1991: 79–110.
591. Rockoff M.A., Goudsouzian N.G. Seizures induced by methohexital // *Anesthesiology*. 1981; 54: 333–335.
592. Rodrigo-Armenteros P., Kapetanovic-García S., Antón-Méndez L., Gómez-Muga J.J., Río E.B., Fernández-Cuesta M.Á., García-Moncó J.C. Akinetic mutism and status epilepticus due to Epstein Barr virus encephalitis // *Clin. Neurol. Neurosurg*. 2019 Oct.; 185: 105492. doi: 10.1016/j.clineuro.2019.105492. Epub 2019 Aug. 19. PubMed PMID: 31470359.

593. Rommens N., Geertsema E., Jansen Holleboom L., Cox F., Visser G. Improving staff response to seizures on the epilepsy monitoring unit with online EEG seizure detection algorithms // *Epilepsy Behav.* 2018 Jul.; 84: 99–104. DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.04.026. Epub 2018 May 11. PubMed PMID: 29758446.
594. Ronne Engström E., Hillered L., Flink R., Kihlström L., Lindquist C., Nie J.X., Olsson Y., Silander H.C. Extracellular amino acid levels measured with intracerebral microdialysis in the model of posttraumatic epilepsy induced by intracortical iron injection // *Epilepsy Res.* 2001 Feb.; 43 (2): 135–44. PubMed PMID: 11164702.
595. Roste L.S., Tauboll E., Haugen T.B. et al. Alterations in semen parameters in men with epilepsy treated with valproate or carbamazepine monotherapy // *Eur. J. Neurol.* 2003; 10 (5): 501–506.
596. Rudehill A., Gordon E., Grepe A. et al. The epileptogenicity of neurolept anesthesia in patients during and after neuroradiological examinations with metrizamide // *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1983; 27: 285–288.
597. Rummel C., Slavova N., Seiler A., Abela E., Hauf M., Burren Y., Weisstanner C., Vulliamoz S., Seeck M., Schindler K., Wiest R. Personalized structural image analysis in patients with temporal lobe epilepsy // *Sci. Rep.* 2017 Sep. 7; 7 (1): 10883. doi: 10.1038/s41598-017-10707-1. PubMed PMID: 28883420; PubMed Central PMCID: PMC5589799.
598. Sachdeo R., Sathyan R.R. Amelioration of erectile dysfunction following a switch from carbamazepine to oxcarbazepine: recent clinical experience // *Curr. Med. Res. Opin.* 2005; 21 (7): 1065–1068.
599. Safwat A.M., Daniel D. Grand mal seizure after fentanyl administration [Letter] // *Anesthesiology.* 1983; 59: 78.
600. Salanova V. Parietal lobe epilepsy // *Handb. Clin. Neurol.* 2018; 151: 413–425. doi: 10.1016/B978-0-444-63622-5.00021-8. Review. PubMed PMID: 29519472.
601. Salanova V. Parietal lobe epilepsy // *J. Clin. Neurophysiol.* 2012 Oct.; 29 (5): 392–6. doi: 10.1097/WNP.0b013e31826c9ebc. Review. PubMed PMID: 23027096.
602. Salazar A.M., Jabbari B., Vance S.C. et al. Epilepsy after penetrating head injury. I. Clinical correlates: a report of the Vietnam Head Injury Study // *Neurology.* 1985; 35: 1406–1414.
603. Samuel P.J., Menon R.N., Chandran A., Thomas S.V., Vilanilam G., Abraham M., Radhakrishnan A. Seizure outcome and its predictors after frontal lobe epilepsy surgery // *Acta Neurol. Scand.* 2019 Jun. 12. doi: 10.1111/ane.13139. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31188464.
604. Sánchez Fernández I., Amengual-Gual M., Barcia Aguilar C., Loddenkemper T. Estimating the cost of status epilepticus admissions in the

- United States of America using ICD-10 codes // *Seizure.* 2019 Sep. 4; 71: 295–303. doi: 10.1016/j.seizure.2019.09.001. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31518880.
605. Sander J.W., Hart Y.M., Johnson A.L. et al. National general practice study of epilepsy: newly diagnosed epileptic seizures in a general population // *Lancet.* 1990; 336 (8726): 1267–1271.
606. Sanders P.T., Cysyk B.J., Bare M.A. Safety in long-term EEG/video monitoring // *J. Neurosci. Nurs.* 1996 Oct.; 28 (5): 305–13. Review. PubMed PMID: 8950695.
607. San-Juan D., Calcaneo J.D., Gonzalez-Aragon M.F. et al. Transcranial direct current stimulation in adolescent and adult Rasmussen's encephalitis // *Epilepsy Behav.* 2011; 20: 126–31.
608. Santana-Gomez C., Andrade P., Hudson M.R., Paananen T., Ciszek R., Smith G., Ali I., Rundle B.K., Ndode-Ekane X.E., Casillas-Espinosa P.M., Immonen R., Puhakka N., Jones N., Brady R.D., Perucca P., Shultz S.R., Pitkänen A., O'Brien T.J., Staba R. Harmonization of pipeline for detection of HFOs in a rat model of post-traumatic epilepsy in preclinical multicenter study on post-traumatic epileptogenesis // *Epilepsy Res.* 2019 Oct.; 156: 106110. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2019.03.008. Epub 2019 Mar. 15. PubMed PMID: 30981541.
609. Satow T., Ikeda A., Yamamoto J. et al. Partial epilepsy manifesting atonic seizure: report of two cases // *Epilepsia.* 2002; 43 (11): 1425–1431.
610. Savic I., Lekvall A., Greitz D. et al. MR spectroscopy shows reduced frontal lobe concentrations of N-acetyl aspartate in patients with juvenile myoclonic epilepsy // *Epilepsia.* 2000; 41: 290–296.
611. Savic I., Österman Y., Helms G. MRS shows syndrome differentiated metabolite changes in human-generalized epilepsies // *NeuroImage.* 2004; 21: 163–172.
612. Saygi S., Katz A., Marks D.A. et al. Frontal lobe partial seizures and psychogenic seizures: comparison of clinical and ictal characteristics // *Neurology.* 1992; 42 (7): 1274–1277.
613. Schaumann B.A., Annegers J.F., Johnson S.B. et al. Family history of seizures in post-traumatic and alcohol-associated seizure disorders // *Epilepsia.* 1994; 35: 48–52.
614. 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; doi:10.1111/epi.13709 1-3.

615. Scheffer I.E., Bhatia K.P., Lopes-Cendes I. et al. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A distinctive clinical disorder // *Brain*. 1995; 118 (Pt. 1): 61–73.
616. Schneegans H., Stetefeld H., Dohmen C., Onur O.A., Lehnhardt F.G. Successful Treatment of Super-Refractory Status Epilepticus with High-Intensity Electroconvulsive Therapy — A Case Report and Review of the Current Literature // *J. Epilepsy Res.* 2019 Jun 30; 9 (1): 76–82. doi: 10.14581/jer.19008. eCollection 2019 Jun. PubMed PMID: 31482059; PubMed Central PMCID: PMC6706647.
617. Scicutella A., Ettinger A.B. Treatment of anxiety in epilepsy // *Epilepsy Behav.* 2002; 3 (5 Suppl. 1): S10–12.
618. Scicutella A. Anxiety disorders in epilepsy // In: *Psychiatry Issues in Epilepsy: A Practical Guide to Diagnosis and Treatment* / Eds. A.B. Ettinger, A.M. Kanner. 1st ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001: 95–109.
619. Serindag H.C., Eren F., Karahan M.G., Gül G., Selçuk H., Kara B., Soysal A. Sturge Weber type 3 presenting with occipital epileptic seizure: case report // *Ideggyogy Sz.* 2019 Mar. 30; 72 (3–4): 131–133. doi: 10.18071/isz.72.0131. Hungarian. PubMed PMID: 30957468.
620. Shahnaz Sher K., Abdul Sattar R. Clinical and EEG characteristics of Juvenile Myoclonic Epilepsy // *Pak. J. Med. Sci.* 2014 Jan.; 30 (1): 12–5. doi: 10.12669/pjms.301.4465. PubMed PMID: 24639822; PubMed Central PMCID: PMC3955533.
621. Sharifian Dorche M., Sharifian Dorche A.H., Asadi-Pooya A.A. Psychogenic nonepileptic seizures publications in PubMed: Geographical distribution of the publications // *Seizure.* 2019 Aug. 12; 71: 240–244. doi: 10.1016/j.seizure.2019.08.005. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 31425871.
622. Shen W., Bowman E.S., Markand O.N. Presenting the diagnosis of pseudoseizure // *Neurology.* 1990; 40 (5): 756–759.
623. Shihabuddin B., Abou-Khalil B., Delbeke D. et al. Orbito-frontal epilepsy masquerading as temporal lobe epilepsy — a case report // *Seizure.* 2001; 10 (2): 134–138.
624. Siegel A.M., Williamson P.D., Roberts D.W. et al. Localized pain associated with seizures originating in the parietal lobe // *Epilepsia.* 1999; 40 (7): 845–855.
625. Sigurdardottir K.R., Olafsson E. Incidence of psychogenic seizures in adults: a population-based study in Iceland // *Epilepsia.* 1998; 39 (7): 749–752.

626. Silberman E.K., Post R.M., Nurnberger J. et al. Transient sensory, cognitive and affective phenomena in affective illness. A comparison with complex partial epilepsy // *Br. J. Psychiatry.* 1985; 146: 81–89.
627. Slater J.D., Brown M.C., Jacobs W. et al. Induction of pseudoseizures with intravenous saline placebo // *Epilepsia.* 1995; 36 (6): 580–585.
628. Smith J.R., Sillay K., Winkler P. et al. Orbitofrontal epilepsy: electroclinical analysis of surgical cases and literature review // *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 2004; 82 (1): 20–25.
629. Smith M.C., Whisler W.W., Morrell F. Neurosurgery of epilepsy // *Semin. Neurol.* 1989; 9 (3): 231–248.
630. Soh D., Cordato D.J., Bleasel A.F., Brimage P., Beran R.G. Can head trauma trigger adult-onset Rasmussen's encephalitis? // *Epilepsy Behav.* 2017 Sep.; 74: 119–123. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.06.027. Epub 2017 Jul. 18. PubMed PMID: 28732255.
631. Soriano S.G., Kaus S.J., Sullivan L.J. et al. Onset and duration of action of rocuronium in children receiving chronic anticonvulsant therapy // *Paediatr Anaesth.* 2000; 10: 133–136.
632. Spencer D. Levetiracetam in Men With Epilepsy: Testosterone Is Left Alone But Sperm Count Is Paramount // *Epilepsy Curr.* 2017 Mar.–Apr.; 17 (2): 99–100. doi: 10.5698/1535-7511.17.2.99. PubMed PMID: 28490999; PubMed Central PMCID: PMC5416869.
633. Spencer R., Manivannan S., Sharouf F., Bhatti M.I., Zaben M. Risk factors for the development of seizures after cranioplasty in patients that sustained traumatic brain injury: A systematic review // *Seizure.* 2019 Jul.; 69: 11–16. doi: 10.1016/j.seizure.2019.03.014. Epub 2019 Mar. 21. Review. PubMed PMID: 30952091.
634. Sperling M.R., O'Connor M.J. Auras and subclinical seizures: characteristics and prognostic significance // *Ann. Neurol.* 1990; 28: 320–328.
635. Srivastava N.K., Mukherjee S., Sharma R., Das J., Sharma R., Kumar V., Sinha N., Sharma D. Altered lipid metabolism in post-traumatic epileptic rat model: one proposed pathway // *Mol. Biol. Rep.* 2019 Apr.; 46 (2): 1757–1773. doi: 10.1007/s11033-019-04626-9. Epub 2019 Jan. 31. PubMed PMID: 30706359.
636. Staack A.M., Bilic S., Wendling A.S., Scholly J., Kraus U., Strobl K., Bodin F., Zentner J., Steinhoff B.J. Hyperkinetic seizures in patients with temporal lobe epilepsy: clinical features and outcome after temporal lobe resection // *Epilepsia.* 2011 Aug.; 52 (8): 1439–46. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03100.x. Epub 2011 May 13. PubMed PMID: 21569022.
637. Stawińska-Witoszyńska B., Czechowska K., Więckowska B. The prevalence of Epilepsy and its co-occurrence with alcohol dependence

- among polish prisoners // *Int. J. Equity Health*. 2019 Jul. 2; 18 (1): 102. doi: 10.1186/s12939-019-1009-z. PubMed PMID: 31266472; PubMed Central PMCID: PMC6607535.
638. *Steinlein O.K., Stoodt J., Mulley J. et al.* Independent occurrence of the CHRNA4 Ser248. The mutation in a Norwegian family with nocturnal frontal lobe epilepsy // *Epilepsia*. 2000; 41 (5): 529–535.
639. *Steinman L.* Blocking immune intrusion into the brain suppresses epilepsy in Rasmussen's encephalitis model // *J. Clin. Invest.* 2018 May 1; 128 (5): 1724–1726. doi: 10.1172/JCI120444. Epub 2018 Apr. 9. PubMed PMID: 29629901; PubMed Central PMCID: PMC5919819.
640. *Stephenson J.B.P.* Fits and Faints. London: MacKeith Press; 1990.
641. *Storzbach D., Binder L.M., Salinsky M.C. et al.* Improved prediction of nonepileptic seizures with combined MMPI and EEG measures // *Epilepsia*. 2000; 41 (3): 332–337.
642. *Strigaro G., Falletta L., Cerino A., Pizzamiglio C., Tondo G., Varrasi C., Cantello R.* Abnormal motor cortex plasticity in juvenile myoclonic epilepsy // *Seizure*. 2015 Aug.; 30: 101–5. doi: 10.1016/j.seizure.2015.06.004. Epub 2015 Jun. 12. PubMed PMID: 26216693.
643. *Suller Marti A., Bellostá Diago E., Vinueza Buitron P., Velázquez Benito A., Santos Lasaosa S., Mauri Llerda J.Á.* Epilepsy in elderly patients: does age of onset make a difference? // *Neurologia*. 2019 May 16. pii: S0213-4853(19)30045-3. doi: 10.1016/j.nrl.2019.03.001. [Epub ahead of print] English, Spanish. PubMed PMID: 31103311.
644. *Sundquist A.* Juvenile myoclonic epilepsy: events before diagnosis // *J. Epilepsy*. 1990; 3: 189–192.
645. *Suzuki T., Delgado-Escueta A.V., Aguan K. et al.* Mutations in EFHC1 cause juvenile myoclonic epilepsy // *Nat. Genet.* 2004; 36: 843–849.
646. *Svalheim S., Tauboll E., Bjornenak T. et al.* Do women with epilepsy have increased frequency of menstrual disturbances? // *Seizure*. 2003; 12 (8): 529–533.
647. *Sveinbjornsdottir S., Duncan J.S.* Parietal and occipital lobe epilepsy: a review // *Epilepsia*. 1993; 34 (3): 493–521.
648. *Swartz B.E., Houser C.R., Tomiyasu U., Walsh G.O., DeSalles A., Rich J.R., Delgado-Escueta A.* Hippocampal cell loss in posttraumatic human epilepsy // *Epilepsia*. 2006 Aug.; 47 (8): 1373–82. PubMed PMID: 16922884.
649. *Szaflarski J.P., Ficker D.M., Cahill W.T. et al.* Four-year incidence of psychogenic nonepileptic seizures in adults in Hamilton County, OH // *Neurology*. 2000; 55 (10): 1561–1563.
650. *Takahashi S., Shimizu K., Inaji M., Hashimoto S., Yamamoto S., Maehara T.* Effectiveness of perampamil as a first add-on antiepileptic drug

- for the treatment of partial epilepsy // *Epilepsy Behav.* 2019 Nov.; 100 (Pt. A): 106492. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106492. Epub 2019 Oct. 21. PubMed PMID: 31648158.
651. *Takahashi Y., Mori H., Mishina M. et al.* Autoantibodies and cell-mediated autoimmunity to NMDA-type GluRepsilon2 in patients with Rasmussen's encephalitis and chronic progressive epilepsy partialis continua // *Epilepsia* 2005; 46 Suppl. 5: 152–8.
652. *Tanti M.J., Marson A.G., Chavredakis E., Jenkinson M.D.* The impact of epilepsy on the quality of life of patients with meningioma: A systematic review // *Br. J. Neurosurg.* 2016; 30 (1): 23–8. doi: 10.3109/02688697.2015.1080215. Epub 2015 Sep. 7. Review. PubMed PMID: 26982950.
653. *Tassinari C.A., Dravet C., Roger J. et al.* Tonic status epilepticus precipitated by intravenous benzodiazepine in five patients with Lennox-Gastaut syndrome // *Epilepsia*. 1972; 13: 421–435.
654. *Taylor I., Marini C., Johnson M.R. et al.* Juvenile myoclonic epilepsy and idiopathic photosensitive occipital lobe epilepsy: is there overlap? // *Brain*. 2004; 127: 1878–1886.
655. *Temkin N.R., Anderson G.D., Winn H.R. et al.* Magnesium sulfate for neuroprotection after traumatic brain injury: a randomized trial // *Lancet Neurol.* 2007; 6: 29–38.
656. *Temkin N.R.* Risk factors for posttraumatic seizures in adults // *Epilepsia*. 2003; 44 Suppl 10: 18–20. PubMed PMID: 14511390.
657. *Temkin O.* The Falling Sickness. Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 1945.
658. *Templehoff R., Modica P.A., Bernardo K.L. et al.* Fentanyl-induced electrographic seizures in patients with complex partial epilepsy // *J. Neurosurg.* 1992; 77: 201–208.
659. *Ten H., Adachi K., Yamaguchi F., Matsuno A., Teramoto A., Morita A.* Occipital lobe epilepsy was presented in a patient with intracerebral schwannoma: a case report and literature review // *Int. J. Neurosci.* 2019 Mar.; 129 (3): 308–312. doi: 10.1080/00207454.2018.1526797. Epub 2018 Nov. 22. Review. PubMed PMID: 30232919.
660. The NES Treatment Workshop Committee, W.C.Jr. LaFrance, K. Alper, D. Babcock et al. Nonepileptic Seizure Treatment Workshop summary // *Epilepsy Behav.* 2006; 8: 451–461.
661. *Theodore W.H., Porter R.J., Albert P., Kelley K., Bromfield E., Devinsky O., Sato S.* The secondarily generalized tonic-clonic seizure: a videotape analysis // *Neurology*. 1994; 44 (8): 1403–7.
662. *Thilo B., Stingele R., Knudsen K. et al.* A case of Rasmussen encephalitis treated with rituximab // *Nat. Rev. Neurol.* 2009; 5: 458–62.

663. Thom M., Sisodiya S.M., Beckett A., Martinian L., Lin W.R., Harkness W., Mitchell T.N., Craig J., Duncan J., Scaravilli F. Cytoarchitectural abnormalities in hippocampal sclerosis // *J Neuropathol Exp Neurol*. 2002 Jun; 61 (6): 510–9. PubMed PMID: 12071634.
664. Thomas J.E., Reagan T.J., Klass D.W. Epilepsia partialis continua. A review of 32 cases // *Arch Neurol*. 1977; 34: 266–275.
665. Thomas P., Andermann F., Hirsch E. et al. Late-onset absence status epilepticus is most often situation-related // In: *Idiopathic Generalized Epilepsies* / Eds. A. Malafosse, P. Genton, E. Hirsch et al. London: John Libbey & Company; 1994.
666. Thomas P., Beaumanoir A., Genton P. et al. “De novo” absence status of late onset: report of 11 cases // *Neurology*. 1992; 42 (1): 104–110.
667. Thomas P., Genton P., Gelisse P. et al. Epilepsie myoclonique // In: *Les syndromes epileptiques de l'enfant et de l'adolescent* / Eds. J. Roger, M. Bureau, C. Dravet. John Libby & Co.; 2002: 335–356.
668. Thomas S.V., Ajaykumar B., Sindhu K., Francis E., Namboodiri N., Sivasankaran S., Tharakan J.A., Sarma P.S. Cardiac malformations are increased in infants of mothers with epilepsy // *Pediatr Cardiol*. 2008 May; 29 (3): 604–8. doi: 10.1007/s00246-007-9161-4. Epub 2008 Jan 8. PubMed PMID: 1818863.
669. Thomas S.V. Controversies in contraception for women with epilepsy // *Ann Indian Acad Neurol*. 2015 Jul–Sep; 18 (3): 278–83. doi: 10.4103/0972-2327.162261. Review. PubMed PMID: 26425002; PubMed Central PMCID: PMC4564459.
670. Tian N., Zack M.M., Hesdorffer D.C. Timing of suicide in people with epilepsy: A population-based study from 18 states of the United States, 2003–2014 // *Epilepsy Behav*. 2019 Aug 2: 106421. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.07.022. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31383565.
671. Tilz C. Epilepsy in the elderly. Special clinical features and treatment strategies // *Internist (Berl)*. 2014 Jul; 55 (7): 782–8. doi: 10.1007/s00108-014-3467-0. PMID: 24969607.
672. Tinuper P., Bisulli F. From nocturnal frontal lobe epilepsy to Sleep-Related Hypermotor Epilepsy: A 35-year diagnostic challenge // *Seizure*. 2017 Jan; 44: 87–92. doi: 10.1016/j.seizure.2016.11.023. Epub 2016 Dec 15. Review. PubMed PMID: 28027860.
673. Tolchin B., Baslet G., Martino S., Suzuki J., Blumenfeld H., Hirsch L.J., Altalib H., Dworetzky B.A. Motivational Interviewing Techniques to Improve Psychotherapy Adherence and Outcomes for Patients With Psychogenic Nonepileptic Seizures // *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2019 Aug 30: appineuropsych19020045. doi: 10.1176/appi.neuropsych.19020045. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31466516.

674. Toman J.E.P., Davis J.P. The effects of drugs upon the electrical activity of the brain // *Pharmacol Rev*. 1949; 1: 425–492.
675. Tong M.L., Liu L.L., Zeng Y.L., Zhang H.L., Liu G.L., Zheng W.H., Dong J., Wu J.Y., Su Y.H., Lin L.R., Yang T.C. Laboratory findings in neurosyphilis patients with epileptic seizures alone as the initial presenting symptom // *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013 Apr; 75 (4): 377–80. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.01.013. Epub 2013 Feb 19. PubMed PMID: 23428457.
676. Traianou A., Patrikelis P., Kosmidis M.H., Kimiskidis V.K., Gatzonis S. The neuropsychological profile of parietal and occipital lobe epilepsy // *Epilepsy Behav*. 2019 May; 94: 137–143. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.02.021. Epub 2019 Mar 22. PubMed PMID: 30909077.
677. Trevathan E., Cascino G.D. Partial epilepsy presenting as focal paroxysmal pain // *Neurology*. 1988; 38: 329–330.
678. Trevathan E., Ellen R. Grass Lecture: Rapid EEG analysis for intensive care decisions in status epilepticus // *Am J Electroneurodiagnostic Technol*. 2006 Mar; 46 (1): 4–17. PubMed PMID: 16605169.
679. Trimble M.R. Pseudoseizures // *Neurol Clin*. 1986; 4 (3): 531–548.
680. Tsai G., Coyle J.T. The role of glutamatergic neurotransmission in the pathophysiology of alcoholism // *Annu Rev Med*. 1998; 49: 173–184.
681. Tsai M.H., Hsu S.P., Huang C.R., Chang C.S., Chuang Y.C. Transient attenuation of visual evoked potentials during focal status epilepticus in a patient with occipital lobe epilepsy // *Acta Neurol Taiwan*. 2010 Jun; 19 (2): 131–6. PubMed PMID: 20714965.
682. Türe H.S., Tatlıdil I., Kiliçarslan E., Akhan G. Gender-Related Differences in Semiology of Psychogenic Non-Epileptic Seizures // *Noro Psikiyatr Ars*. 2019 Jul 16; 56 (3): 178–181. doi: 10.29399/npa.23420. eCollection 2019 Sep. PubMed PMID: 31523142; PubMed Central PMCID: PMC6732800.
683. Ułamek-Kozioł M., Czuczwar S.J., Januszewski S., Pluta R. Ketogenic Diet and Epilepsy // *Nutrients*. 2019 Oct 18; 11 (10). pii: E2510. doi: 10.3390/nu11102510. Review. PubMed PMID: 31635247; PubMed Central PMCID: PMC6836058.
684. Urquhart J. Variable patient compliance in ambulatory trials — nuisance, threat, opportunity // *J Antimicrob Chemother*. 1993; 32: 643–649.
685. Uzun Ö., Akdemir D., Topçu M., Özsungur B. [Childhood Traumas, Attachment and Alexithymia in Adolescents with Psychogenic Nonepileptic Seizure Type of Conversion Disorder] // *Türk Psikiyatri Derg*. 2019 Winter; 30 (2): 109–117. Turkish. PubMed PMID: 31487376.

686. Van Griethuysen R., Hofstra W.A., van der Salm S.M.A., Bourez-Swart M.D., de Weerd A.W. Safety and efficiency of medication withdrawal at home prior to long-term EEG video-monitoring // *Seizure*. 2018 Mar; 56: 9–13. doi: 10.1016/j.seizure.2018.01.016. Epub 2018 Jan. 31. PubMed PMID: 29414595.
687. Vancampfort D., Ward P.B., Stubbs B. Physical activity and sedentary levels among people living with epilepsy: A systematic review and meta-analysis // *Epilepsy Behav.* 2019 Aug. 27: 106390. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.05.052. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 31466870.
688. Varadkar S., Bien C.G., Kruse C.A., Jensen F.E., Bauer J., Pardo C.A., Vincent A., Mathern G.W., Cross J.H. Rasmussen's encephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment advances // *Lancet Neurol.* 2014 Feb.; 13 (2): 195–205. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70260-6. Review. PubMed PMID: 24457189; PubMed Central PMCID: PMC4005780.
689. Vélez-Ruiz N.J., Pennell P.B. Issues for Women with Epilepsy // *Neurol. Clin.* 2016 May; 34 (2): 411–25, ix. doi: 10.1016/j.ncl.2015.11.009. Epub 2016 Mar. 2. Review. PubMed PMID: 27086987; PubMed Central PMCID: PMC6376977.
690. Verrotti A., Mencaroni E., Cofini M., Castagnino M., Leo A., Russo E., Belcastro V. Valproic Acid Metabolism and its Consequences on Sexual Functions // *Curr. Drug. Metab.* 2016; 17 (6): 573–81. Review. PubMed PMID: 27000076.
691. Vespa P.M., Nuwer M.R., Nenov V. et al. Increased incidence and impact of nonconvulsive and convulsive seizures after traumatic brain injury as detected by continuous electroencephalographic monitoring // *J. Neurosurg.* 1999; 91: 750–760.
692. Victor M., Brausch C.C. The role of abstinence in the genesis of alcoholic epilepsy // *Epilepsia.* 1967; 8: 1–20.
693. Vijai J., Kapoor A., Ravishankar H.M. et al. Genetic association analysis of KCNQ3 and juvenile myoclonic epilepsy in a South Indian population // *Hum. Genet.* 2003; 113: 461–463.
694. Villani F., Pincherle A., Antozzi C. et al. Adult-onset Rasmussen's encephalitis: anatomical-electrographic-clinical features of 7 Italian cases // *Epilepsia.* 2006; 47 (Suppl. 5): 41–46.
695. Vilyte G., Pretorius C. Personality traits, illness behaviors, and psychiatric comorbidity in individuals with psychogenic nonepileptic seizures (PNES), epilepsy, and other nonepileptic seizures (oNES): Differentiating between the conditions // *Epilepsy Behav.* 2019 Sep.; 98 (Pt. A): 210–219. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.05.043. Epub 2019 Aug. 2. PubMed PMID: 31382179.

696. Voon V. Treatment of psychogenic movement disorder: psychotropic medications // In: Hallett M., Fahn S., Jankovic J. et al., eds. *Psychogenic Movement Disorders: Neurology and Neuropsychiatry*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, and American Academy of Neurology Press; 2005: 302–310.
697. Wagner J., Schoene-Bake J.C., Bien C.G. et al. Automated 3D MRI volumetry reveals regional atrophy differences in Rasmussen encephalitis // *Epilepsia.* 2012; 53: 613–21.
698. Walczak T.S., Papacostas S., Williams D.T. et al. Outcome after diagnosis of psychogenic Nonepileptic seizures // *Epilepsia.* 1995; 36 (11): 1131–1137.
699. Walczak T.S., Williams D.T., Berten W. Utility and reliability of placebo infusion in the evaluation of patients with seizures // *Neurology.* 1994; 44 (3 Pt. 1): 394–399.
700. Walker A.E., Erculei F. Post-traumatic epilepsy 15 years later // *Epilepsia.* 1970; 11: 17–26.
701. Wang H., David O., Zhou W., Wang L., Zhang B., Song X., Lin J., Bai J., Ruan J., Li J., Liu X., Wang Q. Distinctive epileptogenic networks for parietal operculum seizures // *Epilepsy Behav.* 2019 Feb.; 91: 59–67. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.08.031. Epub 2018 Sep. 27. PubMed PMID: 30269938.
702. Wang J., Wang Q., Wang M., Luan G., Zhou J., Guan Y., Yan Z. Occipital Lobe Epilepsy With Ictal Fear: Evidence From a Stereo-Electroencephalography (sEEG) Case // *Front Neurol.* 2018 Aug. 7; 9: 644. doi: 10.3389/fneur.2018.00644. eCollection 2018. PubMed PMID: 30131760; PubMed Central PMCID: PMC6090027.
703. Wang X., Wang Y., Liu D., Wang P., Fan D., Guan Y., Li T., Luan G., An J. Elevated expression of EBV and TLRs in the brain is associated with Rasmussen's encephalitis // *Virol. Sin.* 2017 Oct.; 32 (5): 423–430. doi: 10.1007/s12250-017-4058-8. Epub 2017 Oct. 30. PubMed PMID: 29116594; PubMed Central PMCID: PMC6598921.
704. Watkins L., O'Dwyer M., Shankar R. New anti-seizure medication for elderly epileptic patients // *Expert Opin Pharmacother.* 2019 May 21: 1–8. doi: 10.1080/14656566.2019.1618272. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31112437.
705. Watson N.F., Barber J.K., Doherty M.J. et al. Does glucocorticoid administration prevent late seizures after head injury? // *Epilepsia.* 2004; 45: 690–694.
706. Webster K.M., Shultz S.R., Ozturk E., Dill L.K., Sun M., Casillas-Espinosa P., Jones N.C., Crack P.J., O'Brien T.J., Semple B.D. Targeting

- high-mobility group box protein 1 (HMGB1) in pediatric traumatic brain injury: Chronic neuroinflammatory, behavioral, and epileptogenic consequences // *Exp. Neurol.* 2019 Oct.; 320: 112979. doi: 10.1016/j.expneurol.2019.112979. Epub 2019 Jun. 21. PubMed PMID: 31229637.
707. *Weiser M.J., Foradori C.D., Handa R.J.* Estrogen receptor beta in the brain: from form to function // *Brain Res. Rev.* 2008 Mar.; 57 (2): 309–20. Epub 2007 Jun. 26. Review. PubMed PMID: 17662459; PubMed Central PMCID: PMC2374745.
708. *Weissinger F., Losch F., Winter Y., Brecht S., Lendemans D., Kockelmann E.* Effectiveness of eslicarbazepine acetate in dependency of baseline anticonvulsant therapy: Results from a German prospective multicenter clinical practice study // *Epilepsy Behav.* 2019 Oct. 31; 101 (Pt. A): 106574. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106574. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31678808.
709. *Westbrook L.E., Devinsky O., Geocadin R.* Nonepileptic seizures after head injury // *Epilepsia.* 1998; 39: 978–982.
710. *Whitehouse W.P., Rees M., Curtis D. et al.* Linkage analysis of idiopathic generalized epilepsy (IGE) and marker loci on chromosome 6p in families of patients with juvenile myoclonic epilepsy: no evidence for an epilepsy locus in the HLA region // *Am. J. Hum. Genet.* 1993; 53 (3): 652–662.
711. WHOOL. Measuring Quality of Life. World Health Organization/1997. P. 1. URL: https://www.who.int/mental_health/media/68.pdf. Дата обращения: 08.07.2019.
712. *Wiebe S., Blume W.T., Girvin J.P. et al.* A randomized, controlled trial of surgery for temporal lobe epilepsy // *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 311–318.
713. *Wiendl H., Bien C.G., Bernasconi P. et al.* GluR3 antibodies: prevalence in focal epilepsy but no specificity for Rasmussen's encephalitis // *Neurology.* 2001; 57 (8): 1511–4.
714. *Wilder C., Marquez A.V., Farias S.T. et al.* Abstract 2.469. Long-term follow-up study of patients with PNES // *Epilepsia.* 2004; 45 (Suppl. 7): 349.
715. *Wilkinson H.A.* Epileptic pain: an uncommon manifestation with localizing value // *Neurology.* 1973; 23: 518–520.
716. *Williamson P.D., Boon P.A., Thadani V.M. et al.* Parietal lobe epilepsy: diagnostic considerations and results of surgery // *Ann. Neurol.* 1992; 31: 193–201.
717. *Williamson P.D., Spencer D.D., Spencer S.S. et al.* Complex partial seizures of frontal lobe origin // *Ann. Neurol.* 1985; 18: 497–504.
718. *Williamson P.D., Thadani V.M., Darcey T.M. et al.* Occipital lobe epilepsy: clinical characteristics, seizure spread patterns and results of surgery // *Ann. Neurol.* 1992; 31: 3–13.

719. *Williamson P.D., Van Ness P.C., Wieser H.G. et al.* Surgically remediable extratemporal syndromes // In: Engel J.Jr., ed. *Surgical Treatment of the Epilepsies.* New York: Raven Press; 1993: 65–76.
720. *Williamson P.D.* Epileptic pain with parietal lobe seizure origin // *Epilepsia.* 1995; 36 (Suppl. 4): 158.
721. *Williamson P.D.* Frontal lobe epilepsy: some clinical characteristics // In: *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Frontal Lobe* / Eds. H.H. Jasper, S. Riggio, P.S. Goldman-Rakic. New York: Raven Press; 1995: 127–152.
722. *Wilson J.V.K., Reynolds E.H.* Texts and documents. Translation and analysis of a cuneiform text forming part of a Babylonian treatise on epilepsy // *Med. Hist.* 1990; 34 (2): 185–198.
723. *Winawer M.R., Martinelli B.F., Barker-Cummings C. et al.* Four new families with autosomal dominant partial epilepsy with auditory features: clinical description and linkage to chromosome 10q24 // *Epilepsia.* 2002; 43 (1): 60–67.
724. *Winter W.D.* Epilepsy or anesthesia with ketamine // *Anesthesiology.* 1972; 36: 309–312.
725. *Woermann F.G., Free S.L., Koeppe M.J. et al.* Abnormal cerebral structure in juvenile myoclonic epilepsy demonstrated with voxel-based analysis of MRI // *Brain.* 1999; 122: 2101–2107.
726. *Wolf P., Goosses R.* Relation of photosensitivity to epileptic syndromes // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1986; 49: 1368–1391.
727. *Wolf P.* Regional manifestation of idiopathic epilepsy. Introduction // In: *Epileptic Seizures and Syndromes* / Ed. P. Wolf. London: John Libbey; 1994: 265–267.
728. *Wolski M.M., Paola L., Teive H.A.* Scott Fitzgerald: famous writer, alcoholism and probable epilepsy // *Arq. Neuropsiquiatr.* 2017 Jan.; 75 (1): 66–68. doi: 10.1590/0004-282X20160167. PubMed PMID: 28099565.
729. *Woo M.H., Shin J.W., Oh S.H., Kim O.J.* Tonic Upward Eyeball Deviation Mimicking Non-Convulsive Occipital Lobe Status Epilepticus That Was Induced by Hydrocephalus // *J. Epilepsy Res.* 2018 Jun. 30; 8 (1): 49–53. doi: 10.14581/jer.18008. eCollection 2018 Jun. PubMed PMID: 30090762; PubMed Central PMCID: PMC6066698.
730. *Wu X., Liu W., Wang W., Gao H., Hao N., Yue Q., Gong Q., Zhou D.* Altered intrinsic brain activity associated with outcome in frontal lobe epilepsy // *Sci. Rep.* 2019 Jun. 20; 9 (1): 8989. doi: 10.1038/s41598-019-45413-7. PubMed PMID: 31222073; PubMed Central PMCID: PMC6586796.

731. Wyler A.R., Hermann B.P., Blumer D. et al. Pseudo-pseudoepileptic seizures // In: Non-Epileptic Seizures / Eds. A.J. Rowan, J.R. Gates. Stoneham, MA: Butterworth-Heinemann; 1993: 73–84.
732. Wyllie E., Friedman D., Luders H. et al. Outcome of psychogenic seizures in children and adolescents compared with adults // *Neurology*. 1991; 41 (5): 742–744.
733. Wyllie E., Lueders H., Pippenger C. et al. Postictal serum creatine kinase in the diagnosis of seizure disorders // *Arch Neurol*. 1985; 42 (2): 123–126.
734. Yamamoto J., Ikeda A., Matsuhashi M. et al. Seizures arising from the anterior parietal lobule can show ictal semiology of the second sensory seizure (S11 seizure) // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2003; 74: 367–369.
735. Yamazaki E., Takahashi Y., Akasaka N., Fujiwara T., Inoue Y. Temporal changes in brain MRI findings in Rasmussen syndrome // *Epileptic Disord*. 2011; 13: 229–39.
736. Yilmaz K., Karatoprak E.Y. Epilepsy classification and additional definitions in occipital lobe epilepsy // *Epileptic Disord*. 2015 Sep.; 17 (3): 299–307. doi:10.1684/epd.2015.0767. PubMed PMID: 26299344.
737. Young G.B., Blume W.T. Painful epileptic seizures // *Brain*. 1983; 106: 537–554.
738. Zaccara G., Muscas G.C., Messori A. Clinical features, pathogenesis and management of drug-induced seizures // *Drug. Saf*. 1990; 5 (2): 109–151.
739. Zhang Y., Zhang M., Liu S., Zhu W., Yu J., Cui Y., Pan X., Gao X., Wang Q., Sun H. Xenon exerts anti-seizure and neuroprotective effects in kainic acid-induced status epilepticus and neonatal hypoxia-induced seizure // *Exp. Neurol*. 2019 Sep. 6; 322: 113054. doi: 10.1016/j.expneurol.2019.113054. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31499063.
740. Zhang Y., Zhang M., Yu J., Zhu W., Wang Q., Pan X., Gao X., Yang J., Sun H. Mode-Dependent Effect of Xenon Inhalation on Kainic Acid-Induced Status Epilepticus in Rats // *Front Cell Neurosci*. 2019 Aug 14; 13: 375. doi: 10.3389/fncel.2019.00375. eCollection 2019. PubMed PMID: 31474835; PubMed Central PMCID: PMC6702968.
741. Zhang Y.G., Li C.X., Guan G.F., Lü M., Cheng H.Y., Chen H. Progress on Post Traumatic Epilepsy and Its Forensic Evaluation // *Fa Yi Xue Za Zhi*. 2016 Jun; 32 (3): 200–203. doi: 10.3969/j.issn.1004-5619.2016.03.010. Epub 2016 Jun. 25. Review. PubMed PMID: 29171740.
742. Zhang Y.G., Li C.X. Retrospective Analysis of Forensic Appraisal of Posttraumatic Epilepsy in 30 Cases // *Fa Yi Xue Za Zhi*. 2019 Jun; 35 (3): 304–307. doi: 10.12116/j.issn.1004-5619.2019.03.008. Epub 2019 Jun. 25. English, Chinese. PubMed PMID: 31282625.

743. Zhou X., Zhang Z., Liu J., Qin L., Zheng J. Aberrant topological organization of the default mode network in temporal lobe epilepsy revealed by graph-theoretical analysis // *Neurosci. Lett*. 2019 Aug. 24; 708: 134351. doi: 10.1016/j.neulet.2019.134351. Epub 2019 Jun. 24. PubMed PMID: 31247225.
744. Zhuzhuni H., Nazaret A., Iodice L., Celletti S., Anticoli S., Di Cioccio L., Cipolla F. Charles Bonnet syndrome versus Occipital Epilepsy, a diagnostic challenge // *Acta Biomed*. 2018 Jun 15; 89 (2): 262–264. doi: 10.23750/abm.v89i2.6250. PubMed PMID: 29957762; PubMed Central PMCID: PMC6179031.
745. Zifkin B., Andermann E., Andermann F. Mechanisms, genetics, and pathogenesis of juvenile myoclonic epilepsy // *Curr. Opin. Neurol*. 2005; 18: 147–153.
746. Tomson T., Battino D., Bromley R. et al. Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy // *Epileptic Disord.*, 2019; 21 (6): 497–517. doi:10.1684/epd.2019

Научное издание

Котов Алексей Сергеевич
Фирсов Константин Владимирович

ЭПИЛЕПСИЯ

Руководство для врачей

Оригинал-макет подготовлен ООО «Медицинское информационное агентство»

Санитарно-эпидемиологическое заключение

№ 77.99.60.953.Д.000945.01.10 от 21.01.2010 г.

Подписано в печать 15.09.2020. Формат 60×90/16.

Бумага офсетная. Печать офсетная.

Объем 21,75 печ. л. Тираж 700 экз. Заказ №

ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство»

108811, Москва, п. Мосрентген, Киевское ш., 21-й км, д. 3, стр. 1

Тел./факс: (499) 245-45-55

E-mail: miapubl@mail.ru

<http://www.medagency.ru>

Интернет-магазин: www.medkniga.ru

Книга почтой на Украине: а/я 4539, г. Винница, 21037

E-mail: maxbooks@svitonline.com

Телефоны: +380688347389, 8 (0432) 660510

Отпечатано в _____
