

А.С. Котов, К.В. Фирсов

ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНАЯ ЭПИЛЕПСИЯ

Руководство для врачей



Медицинское информационное агентство
Москва
2022

УДК 616.853
ББК 56.12
К73

Рецензенты:

Бадалян О.Л., доктор медицинских наук, профессор;
Холин А.А., доктор медицинских наук, профессор.

Котов, А.С.

К73 Фармакорезистентная эпилепсия : Руководство для врачей / А.С. Котов, К.В. Фирсов. — Москва : ООО «Медицинское информационное агентство», 2022. — 160 с.
ISBN 978-5-907098-54-1

В монографии представлены методы диагностики и лечения фармакорезистентной эпилепсии. Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться. Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.

Для неврологов, врачей других специальностей и студентов медицинских вузов.

УДК 616.853
ББК 56.12

ISBN 978-5-907098-54-1

© Котов А.С., Фирсов К.В., 2022
© Оформление. ООО «Медицинское информационное агентство», 2022

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

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений	6
Предисловие	11
Введение	14
Глава 1. Исторический обзор	16
Глава 2. Современное определение фармакорезистентной эпилепсии	19
Глава 3. Предикторы наличия фармакорезистентной эпилепсии	21
3.1. Генетические предикторы фармакорезистентности.....	23
3.2. Биомаркеры фармакорезистентной эпилепсии.....	25
3.3. Структурные (морфологические) предикторы.....	26
3.3.1. Онкологические заболевания.....	26
3.3.2. Пороки развития коры головного мозга.....	28
3.3.3. Сосудистые мальформации.....	30
3.3.4. Медиальный височный склероз.....	30
3.4. Клинические предикторы.....	33
Глава 4. Диагностика фармакорезистентной эпилепсии	36
4.1. Неинвазивные нейрофизиологические методы диагностики.....	40
4.1.1. Рутинная электроэнцефалография.....	40
4.1.2. Ночной ЭЭГ-видеомониторинг.....	41
4.1.3. Магнитоэнцефалография.....	46
4.1.4. Диагностическая транскраниальная магнитная стимуляция.....	47
4.1.5. Нейропсихологическая оценка.....	48
4.1.6. Психиатрическая оценка.....	48
4.2. Инвазивные нейрофизиологические методы диагностики.....	50
4.2.1. Интракраниальная электроэнцефалография.....	50
4.2.2. Внутрикратидный амбарбиталовый тест (WADA-тест).....	53

Оглавление

4.3. Методы нейровизуализации	54
4.3.1. Рутинная магнитно-резонансная томография	55
4.3.2. МРТ по программе эпилептологического сканирования	56
4.3.3. Функциональная магнитно-резонансная томография	57
4.3.4. Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография	57
4.3.5. Рентгеновская компьютерная томография	58
4.3.6. Позитронно-эмиссионная томография	59
4.3.7. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (СПЕСТ)	60
Глава 5. Лечение фармакорезистентной эпилепсии	62
5.1. Хирургическое лечение при фармакорезистентной эпилепсии	62
5.1.1. Резективные операции	64
5.1.2. Функциональные операции	66
5.2. Инвазивная нейростимуляция при фармакорезистентной эпилепсии	67
5.2.1. Стимуляция глубинных структур головного мозга	68
5.2.2. Стимуляция блуждающего нерва	69
5.2.3. Кортикальная ответная стимуляция	70
5.3. Неинвазивная нейростимуляция при фармакорезистентной эпилепсии	72
5.3.1. Транскраниальная магнитная стимуляция	72
5.3.2. Транскраниальная электрическая стимуляция	73
5.3.3. Чрескожная стимуляция вагуса	74
5.4. Диетотерапия при фармакорезистентной эпилепсии	74
5.4.1. Классическая кетогенная диета при фармакорезистентной эпилепсии	74
5.4.2. Кетогенная диета со среднепочечными триглицеридами при фармакорезистентной эпилепсии	76
5.4.3. Модифицированная диета Аткина при фармакорезистентной эпилепсии	77
5.4.4. Лечение с низким гликемическим индексом при фармакорезистентной эпилепсии	77
5.5. Медикаментозное лечение при фармакорезистентной эпилепсии	78

Оглавление

Глава 6. Качество жизни при фармакорезистентной эпилепсии.....	88
Глава 7. Практические рекомендации по ведению пациентов с фармакорезистентной эпилепсией.....	91
7.1. Определение ситуации взаимодействия с пациентом.....	91
7.2. Определение наличия или отсутствия эпилепсии.....	92
7.3. Определение наличия негативных ятрогенных факторов.....	93
7.4. Определение наличия негативных носорогенных факторов.....	94
7.5. Определение предикторов наличия фармакорезистентной эпилепсии.....	95
7.6. Определение наличия обычного течения эпилепсии, фармакорезистентности или псевдофармакорезистентности.....	96
7.7. Инструментальная диагностика при обычном течении эпилепсии и псевдофармакорезистентности.....	97
7.8. Инструментальная диагностика при фармакорезистентности.....	98
7.9. Инвазивные методы лечения.....	98
7.10. Неинвазивные методы лечения.....	98
7.11. Медикаментозное лечение.....	99
7.12. Составление плана лечения.....	99
7.13. Работа с управляемыми и неуправляемыми факторами.....	100
7.14. Оценка качества жизни.....	104
Заключение	106
Литература	107

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АВМ	—	артериовенозная мальформация
АДНЛЭ	—	аутосомно-доминантная ночная лобная эпилепсия
АПМ	—	антиприступные медикаменты
АЭП	—	антиэпилептические препараты
БТКПФН	—	билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным началом
ВЭ	—	височная эпилепсия
ГБУЗ МО МОНИКИ	—	Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»
ГГЭ	—	генетические генерализованные эпилепсии
ДСТ	—	диффузионная спектральная томография
ДТМРТ	—	диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография
ДФЭКТ	—	двухфотонная эмиссионная компьютерная томография
иЭЭГ	—	интракраниальная, или инвазивная, электроэнцефалография
КД	—	кетогенная диета

Список сокращений и условных обозначений

КЖ	—	качество жизни
КМ	—	кавернозная мальформация
КФЭ	—	катастрофические формы эпилепсии
МВП	—	моторные вызванные потенциалы
МВС	—	медиальный височный склероз
МВЭ	—	медиальная височная эпилепсия
мРНК	—	матричная рибонуклеиновая кислота
микроРНК	—	малые некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты
МРТ	—	магнитно-резонансная томография
МЭГ	—	магнитоэнцефалография
нВЭЭГ	—	ночной электроэнцефалографический видеомониторинг
ОФП	—	осознаваемые фокальные приступы
ОФЭКТ	—	одnofотонная эмиссионная компьютерная томография
ППР	—	псевдозэпилептическое пароксизмальное расстройство
ПРКГМ	—	пороки развития коры головного мозга
ПЭТ	—	позитронно-эмиссионная томография
РКТ	—	рентгеновская компьютерная томография
СГ	—	склероз гиппокампа
СФЭ	—	структурная фокальная эпилепсия
сЭЭГ	—	стереотаксическая электроэнцефалография
ТМС	—	транскраниальная магнитная стимуляция
ТЭС	—	транскраниальная электрическая стимуляция
ТЭСПТ	—	транскраниальная электрическая стимуляция постоянным током
ФКД	—	фокальная корковая дисплазия
фМРТ	—	функциональная магнитно-резонансная томография
ФПНО	—	фокальные приступы с нарушением сознания
ФРФЭ	—	фармакорезистентная фокальная эпилепсия
ФРЭ	—	фармакорезистентная эпилепсия
ФЭ	—	фокальная эпилепсия
ЦНС	—	центральная нервная система

Список сокращений и условных обозначений

ЭКоГ	—	электрокортикография
ЭМГ	—	электромиография
ЭЭГ	—	электроэнцефалография
AED	—	Antiepileptic Drugs (антиэпилептические препараты)
ASM	—	Antiseizure Medications (антиприступные медикаменты)
BCECTS	—	Benign Childhood Epilepsy With Centrotemporal Spikes (доброкачественная эпилепсия детского возраста с центрально-височными пиками)
BRE	—	Benign Rolandic Epilepsy (доброкачественная роландическая эпилепсия)
CRS	—	Cortical Responsive Stimulation (кортикальная ответная стимуляция)
DBS	—	Deep Brain Stimulation (стимуляция глубоких структур головного мозга)
DE	—	Depth Electrodes (глубинные электроды)
ESGS	—	Epilepsy Surgery Grading Scale (эпилептическая хирургическая градационная шкала)
ESI	—	Electric Source Imaging (визуализация электрического источника сигналов)
FMTLAF	—	Familial Temporal Lobe Epilepsy With Auditory Features (семейная височная эпилепсия со слуховыми проявлениями)
FMTLE	—	Familial Medial Temporal Lobe Epilepsy (семейная медиальная височная эпилепсия)
FO	—	Foramen Ovale (овальное отверстие)
HADS	—	Hospital Anxiety and Depression Scale (госпитальная шкала тревоги и депрессии)
HARNES-MRI protocol	—	The Harmonized Neuroimaging of Epilepsy Structural Sequences Magnetic Resonance Imaging (унифицированный МРТ-протокол нейровизуализации эпилепсии с использованием структурных импульсных последовательностей)
HRQL	—	Health Related Quality of Life (качество жизни, связанное со здоровьем)

Список сокращений и условных обозначений

iEEG	—	Intracranial Electroencephalography, Invasive Electroencephalography
ILAE	—	International League Against Epilepsy (Международная противэпилептическая лига)
IQ	—	Intelligence Quotient (коэффициент интеллекта)
KD	—	Ketogenic Diet (кетогенная диета)
LGI-1	—	Leucine-Rich, Glioma-Inactivated 1 Gene (богатый лейцином ген, инактивирующий глиому)
LGIT	—	Low Glycemic Index Treatment (лечение с низким гликемическим индексом)
MAD	—	Modified Atkin's Diet (модифицированная диета Аткина)
MCTKD	—	Medium-Chain Triglyceride Ketogenic Diet (кетогенная диета со среднецепочечными триглицеридами)
MEG	—	Magnetoencephalography (магнитоэнцефалография)
MEPs	—	Motor Evoked Potentials (моторные вызванные потенциалы)
MSI	—	Magnetic Source Imaging (визуализация магнитного источника сигналов)
MST	—	Multiple Subpial Transections (множественные субпиальные насечки)
NHS3	—	National Hospital Seizure Severity Scale (национальная госпитальная шкала тяжести приступов)
PET	—	Positron Emission Tomography (позитронно-эмиссионная томография)
QOLIE-31	—	Quality of Life in Epilepsy (качество жизни при эпилепсии)
RNS System	—	Responsive Neurostimulator System (система ответной нейростимуляции)
SDG	—	Subdural Grid (Electrodes) (субдуральные сетчатые электроды)
SDS	—	Subdural Strip (Electrodes) (субдуральные полосовые электроды)
SEEG	—	Stereoelectroencephalography (стереоэлектроэнцефалография)

Список сокращений и условных обозначений

SPECT	—	Single-Photon Emission Computed Tomography (однофотонная эмиссионная компьютерная томография)
SUDEP	—	Sudden Unexplained Death in Epilepsy (внезапная необъяснимая смерть при эпилепсии)
tDCS	—	Transcranial Direct Current Stimulation (транскраниальная электрическая стимуляция постоянным током)
TMS	—	Transcranial Magnetic Stimulation (транскраниальная магнитная стимуляция)
tVNS	—	Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (чрескожная стимуляция блуждающего нерва)

ПРЕДИСЛОВИЕ

Глубокоуважаемые читатели! Позвольте начать нашу монографию с одного исторического примера. Во время Второй мировой войны американцами с целью повышения боевой живучести самолетов было решено усилить броневую защиту наиболее уязвимых мест. Стали подсчитывать пробойны на самолетах, *возвратившихся на аэродромы*. Оказалось, что больше всего их было на крыльях и хвостах. Из этого трудоемкого исследования следовало, что надо защищать броней данные части летательных аппаратов. Но это утяжеление делало невозможным полет. Нестандартно думающий статистик Абрахам Вальд предложил подсчитывать пробойны *на сбитых самолетах*. Оказалось, что больше всего их было в районе кабины пилота и двигателей. Их стали защищать броней, и это повысило боевую живучесть самолетов.

Этот случай является примером феномена «ошибки выжившего». Ложные выводы делаются из-за того, что рассматриваются те объекты, которые прошли процесс отбора, и игнорируются те, что не прошли.

В медицине очень тщательно изучают те случаи, когда больные *выздоровели*. На основании полученных данных делается вывод, что чудесное исцеление является результатом предложенного метода лечения. Но часто пациент выздо-

равливает не благодаря, а несмотря на проведенное лечение. В этом случае работают выработанные за миллионы лет эволюции механизмы саногенеза.

Выяснение причин того, почему пациенты *не выздоровели*, порой может указать исследователю точки приложения принципиально новых методов лечения. В этом случае врач будет работать в тех областях, которые недостаточно защищены от «снарядов болезни», и не будет «навешивать броню на крылья». Фармакорезистентная эпилепсия подобна «сбитому самолету». Лекарства оказываются либо абсолютно неэффективными, либо создают такие побочные эффекты, что пациент вынужден отказаться от их приема. Эпилептолог вынужден расписаться в своем бессилии, и порой ему нечего предложить пациенту. Следовательно, назрела необходимость дать практическому врачу инструментарий для работы с данным видом патологии.

Другой причиной написания монографии явился феномен «остроумия на лестнице» (фр. *l'esprit d'escalier*) — когда, спускаясь по лестнице после важного разговора, человеку приходит в голову, что надо было сказать еще то-то и то-то. Листая нашу уже напечатанную монографию «Эпилепсия. Руководство для врачей», мы пришли к выводу, что не все, что хотелось бы сообщить читателю о фармакорезистентной эпилепсии, удалось поместить в ограниченный объем издания. Возникла необходимость дописать ненаписанное.

Предлагаемая вниманию читателя книга посвящена фармакорезистентной эпилепсии — разделу научного знания, сформированного на стыке фундаментальных отраслей медицины с практическими запросами жизни, предмету нашего многолетнего интереса.

Передавая на суд читателя наш труд, считаем своим долгом выразить глубокую благодарность рецензентам за то, что в продолжительных дискуссиях по вопросам эпилептологии они проявили не только блестящую эрудицию, но и завидное терпение; редакторам, корректорам — за то доверие, которое они нам оказали и помощь в подготовке этой работы к печати, а сотрудникам типографии за возможность перевести

Предисловие

электронную «рукопись, которая не горит», в реально осязаемую книгу.

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 отзывы на электронную почту *alex-013@yandex.ru*.

А.С. Котов, К.В. Фирсов
Москва, 2021 г.

ВВЕДЕНИЕ

Формы эпилепсии, устойчивые к медикаментозному лечению, являются важной медицинской и социальной проблемой. Не поддающиеся коррекции постоянные эпилептические приступы вызывают у пациентов социальные и финансовые проблемы, снижают качество жизни.

Перед эпилептологом стоит задача раннего выявления фармакорезистентности в целях предотвращения длительного периода неэффективной терапии. К сожалению, в реальной клинической практике выявление пациентов с неблагоприятным прогнозом происходит только после длительного безуспешного лечения различными лекарствами. В настоящее время в англоязычной литературе вместо термина Antiepileptic Drugs (AED, антиэпилептические препараты — АЭП) используется термин Antiseizure Medications (ASM, антиприступные медикаменты — АПМ). Следовательно, в нашей работе мы будем придерживаться новой аббревиатуры. Однако необходимо учитывать, что практическому врачу приходится иметь дело также с эпилепсией, протекающей без клинических приступов, например при эпилептической энцефалопатии. Следовательно, новый термин «сужает поле деятельности», ограничивая воздействие препаратов только на приступы. Установление фармакорезистентности

необходимо для корректировки стратегии лечения пациента; назначения современных немедикаментозных методов лечения (оперативное пособие, глубокая стимуляция мозга, стимуляция блуждающего нерва, кетогенная диета и т.д.). При установлении факта фармакорезистентности эпилепсии необходимо точное выявление и устранение ее возможных причин, так как данная фармакорезистентность является результатом неправильной диагностики, неадекватного противозепилептического лечения или невыполнения больным рекомендаций врача.

Практическому врачу приходится постоянно корректировать медикаментозную терапию на следующих этапах: лечение до установления фармакорезистентности; лечение в комбинации с немедикаментозными методами при установлении фармакорезистентности; послеоперационное лечение.

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

Глава 1

ИСТОРИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Интерес к изучению проблемы ФРЭ нашел свое отражение в многочисленных исследованиях российских и зарубежных авторов. Существенный вклад в развитие данной тематики внесли такие ведущие отечественные ученые, как Г.С. Бурд, П.Н. Власов, А.Б. Гехт, В.И. Гузева, Е.И. Гусев, Л.Р. Зенков, В.А. Карлов, С.В. Котов, А.В. Лебедева, К.Ю. Мухин, А.С. Петрухин, И.Г. Рудакова, Н.П. Рябуха, А.А. Холин, Г.Н. Авакян и многие другие.

В частности, в отечественной литературе используется определение ФРЭ, данное Л.Р. Зенковым. Псевдорезистентность изучалась В.А. Карловым. В работах А.В. Лебедевой получены данные о клинических, нейрофизиологических, социальных особенностях у пациентов с фокальными фармакорезистентными эпилепсиями. А.Б. Гехт изучала вызванные потенциалы у больных фармакорезистентными формами эпилепсий. В исследованиях Н.П. Рябухи показаны особенности клиники, диагностики и хирургического лечения многоочаговой эпилепсии, особенности послеоперационных рецидивов эпилептических приступов. В работах К.Ю. Мухина, А.С. Петрухина, М.Ю. Коротких, И.А. Нагорской, И.В. Шуляковой показаны особенности ФРЭ у детей.

В последние годы проблеме ФРЭ уделяли внимание и другие отечественные авторы. Хирургическому лечению

ФРЭ посвящены работы Э.Т. Гюлмамедовой, В.Р. Касумова, А.М. Мержоева, Т.В. Митрохиной, А.Ю. Степаненко, Е.А. Теренкаль, И.С. Трифонова, Г.В. Черкасова А.С. Шершевера.

Узкоспециализированному аспекту фокальной ФРЭ посвящены работы И.А. Нагорской, Е.В. Сороковой, А.М. Теплышовой, И.В. Шуляковой. Определенное влияние на изучение проблемы фармакорезистентности оказали недавние исследования патофизиологических, нейрофизиологических, нейроиммунологических, нейропсихологических аспектов данной патологии, изложенные в работах П.И. Билаловой, Е.В. Коболева, А.М. Коптеловой, И.А. Нагорской, А.М. Теплышовой, А.Г. Пашнина, Н.А. Сиваковой, И.Я. Лусниковой, Е.Л. Усачевой.

Изучению ФРЭ также посвящены работы многих зарубежных авторов. В англоязычной литературе используется определение ФРЭ, предложенное Р. Kwan, А. Arzimanoglu, А.Т. Berg в 2010 г. Эпидемиологическими аспектам этой патологии посвящены работы U. Heinemann, P. Jallon, T.T.S. N'guyen, Y. Pereon, W.A. Hauser. В работах Т. Morikawa, R.L. Holt, J.M. Provenzale показаны особенности ФРЭ у детей. Клиническим аспектам, идентификации и фармакологическим критериям лечения пациентов с ФРЭ посвящены работы G. Regesta, P. Tanganelli, Anne T. Berg, E. Raffo, P. Kwan. Нейропсихологическим особенностям ФРЭ посвящена работа F. Maestù, P. Martin. Тактику ведения пациентов с ФРЭ описывали S. Chassagnon, R. Chapell, J. Reston, D. Snyder, P. Wolf. Хирургическому лечению пациентов с ФРЭ посвящены работы А. Bonis, Н. Choi, D.M. Yilmazer-Hanke, F. Cendes, E. Hirsch, А. Arzimanoglu, F. Cendes, P.C. Ragazzo, H.G. Wieser, А. Meroni, С. Galli, D. Schmidt, С. Baumgartner, W. Loscher, P. Ryvlin, P. Kahane, M. Asadollahi, M.R. Sperling.

Изучением лечения пациентов с ФРЭ с помощью кетогенной диеты занимались Е. Kose, О. Guzel, N. Arslan. M. Kurian проводил мультимодальную визуализацию для локализации очага при детской ФРЭ. Исследованиям генетических факторов при данной патологии посвящены работы L. Ebert, W. Loscher. Экспериментальными исследованиями на лабо-

раторных животных занимались W. Loscher, E. Reissmueller, U. Ebert, H.A. Volk, W. Loscher, M. Jeub, H. Beck. Изучению транспортеров глутамата в гиппокампе у больных фармакорезистентной височной эпилепсией посвящены работы E.A. Proper, G. Hooglan.

Двойные слепые плацебо-контролируемые перекрестные исследования ламотриджина при резистентной к лечению эпилепсии проводили R.G. Beran, S.F. Berkovic, F.M. Dunagan, P. Loiseau, A.W. Yuen, B. Duche. Эффективность габапентина при ФРЭ исследовалась B. Huber, M. Tomka-Hoffmeister, Медико-социальные аспекты при данной патологии изучались P. Gelisse, A. Crespel, P.M. Gonnaud. Изучению качества жизни при резистентной к лечению эпилепсии занимались L.S. Boylan, L.A. Flint, D.L. Labovitz, T.E. Gaston, M. Szaflarski.

Эпилептолог, особенно в амбулаторных условиях, не имеет возможности для проведения обширного обследования, включающего ЭЭГ-видеомониторинг, МРТ высокого разрешения по программе эпилептологического сканирования и ряд других исследований. Эти высокотехнологичные исследования, как правило, проводятся уже при принятии решения на проведение оперативного пособия и для уточнения локализации патологического очага. Следовательно, практическому врачу при дефиците технологических ресурсов необходимо иметь операциональные критерии наличия ФРЭ, алгоритмы диагностики и лечения, показания для необходимости использования немедикаментозных методов лечения, критерии прогноза их эффективности. Также необходимо проводить исследование новых АПМ, адекватное применение которых позволяет переводить резистентные формы эпилепсий в ряд курабельных.

Глава 2

СОВРЕМЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

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

Согласно определению, данному Л.Р. Зенковым, «резистентными называются эпилептические заболевания, при которых противосудорожные препараты в дозах, не вызывающих неприемлемых побочных эффектов и осложнений, не дают результата в отношении прекращения или удовлетворительного уменьшения количества и тяжести припадков и психокогнитивных и/или коммуникативных нарушений, непосредственно обусловленных эпилепсией» [33, 34].

В 2010 г. был опубликован доклад целевой группы ILAE, разработавшей консенсусное определение фармакорезистентной эпилепсии [267]. Сайт ILAE полно представлен только на английском языке. Вот определение фармакорезистентной эпилепсии в оригинале: «drug resistant epilepsy is defined as failure of adequate trials of two tolerated, appropriately chosen and used antiepileptic drug schedules (whether as monotherapies or in combination) to achieve sustained seizure freedom».

По нашему мнению, можно предложить следующий перевод: «фармакорезистентная эпилепсия определяется как

невозможность достижения стойкой ремиссии приступов при применении двух хорошо переносимых, правильно выбранных и назначенных в адекватных дозах антиприступных медикаментов (в монотерапии или в комбинации)».

Согласно действующему в настоящее время определению ПЛАЕ, решение о признании эпилепсии фармакорезистентной принимается на основании опыта применения схем лечения, предложенных данной организацией. Однако со временем рекомендации по применению препаратов могут подвергаться коррекции, и то, что было некурабельным, становится курабельным. Авторы определения предусматривали его изменение по результатам последующих исследований, однако за 10 лет, прошедших после его принятия, оно не подверглось модификации.

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

Глава 3

ПРЕДИКТОРЫ НАЛИЧИЯ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

Пациенты с ФРЭ подвержены высокому риску заболеваемости и смертности, однако их направление на специализированную помощь часто задерживается. Выявление предикторов ФРЭ и на основании этого изменение стратегии лечения у конкретного пациента позволяет избежать потери времени, применения неэффективных АПМ, нарастания патологии, появления побочных эффектов от лекарственной терапии.

Отсутствие стойкой ремиссии приступов возможно в следующих случаях.

1. При неправильном диагнозе.
2. При неправильном лечении.
3. При правильном диагнозе, адекватном лечении, наличии негативно влияющих факторов образа жизни.
4. При правильном диагнозе, адекватном лечении, отсутствии негативно влияющих факторов образа жизни.

Основными «имитаторами» эпилепсии, при которых ставится неправильный диагноз, являются следующие заболевания и патологические состояния:

- психогенные неэпилептические приступы;
- обмороки;
- транзиторные ишемические атаки;
- гипогликемические состояния;

- мигренозные приступы со спутанностью сознания;
- нарушения сна, такие как нарколепсия и другие;
- двигательные расстройства (тики, тремор, дистония).

При неправильном лечении выделяются ятрогенные (связанные с активностью врача) и носорогенные (связанные с поведением пациента) факторы. К ятрогенным Л.Р. Зенков (2001) относил такие факторы, как неправильный выбор препарата, неправильная доза препарата, иррациональная политерапия, нарушения регулярности лечения, отмена препарата с диагностическими целями; к носорогенным — нарушения дозировки лекарств, нарушение выбора лекарств, нарушение гигиенического режима, прекращение приема лекарств пациентом. Согласно исследованиям этого автора, основные причины неуспешности лечения — это иррациональная политерапия, неправильная доза препарата, неправильный выбор препарата [33].

К наиболее распространенным негативно влияющим факторам образа жизни (провокаторам приступов) относятся стресс, депривация сна, физическая активность, прием алкоголя, некомплаентность, необоснованная генерическая замена АПМ, прием препаратов, снижающих порог возбудимости нервных клеток, проведение оперативных вмешательств с применением наркоза, метаболические расстройства, гипервентиляция, высокая температура тела, гормональные нарушения, менструация, беременность и роды [49, 53]. Определить данные провокаторы можно уже при первоначальном сборе анамнеза [54].

При правильной диагностике, адекватном лечении, отсутствии негативно влияющих факторов образа жизни и имеющимся при этом отсутствии стойкой ремиссии приступов следует предположить наличие ФРЭ. Постановка данного диагноза является высокоответственным решением; следовательно, практическому врачу необходимо иметь операционные предикторы ФРЭ, алгоритм работы с ними [98].

Пациенты, склонные к развитию ФРЭ, могут быть идентифицированы уже в неонатальном и раннем младенческом периоде. Установлено, что фармакорезистентные неонатальные приступы и генетико-метаболические нарушения яв-

ляются прогностическими факторами возникновения ФРЭ [408]. Высокая частота асфиксии, сочетающейся с установленным генетико-метаболическим заболеванием, еще больше подчеркивает необходимость генетического тестирования у детей с неонатальными приступами, в том числе при наличии гипоксически-ишемического повреждения.

3.1. Генетические предикторы фармакорезистентности

Формирование ФРЭ имеет довольно много причин, в том числе и генетических [132, 144, 172, 299].

В настоящее время можно установить, какие генетические мутации ассоциируются с теми или иными микроструктурными изменениями, клиническими проявлениями, синдромами и т.д.

Практический интерес представляют гены, кодирующие натриевые (SCN1A, SCN2A, SCN3A, SCN8A, SCN1B), калиевые (KCN A1, KCNA2, KCNB1, KCND7, KCNH5, KCNJ10, KCNQ2, KCNT1), кальциевые (α_1 H) каналы; АТФ-связывающие кассетные транспортеры (ABCB1, ABCC2, ABCC5, ABCG2); митохондриальные транспортеры (SLC2A1, SLC6A1, SLC6A4, SLC6A11, SLC9A6, SLC25A22, SLC35A2); ферменты метаболизма лекарств (CYP2C1, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A5, CYP3A4); ГАМК-рецепторы (GABRA1 и GABBR1).

Например, три мутации (с.1343G>T, с.434T>G и с.1021C>A) в гене KCNQ5 связаны с эпилептической энцефалопатией и вызывают умственную отсталость [276].

Мутации в гене GABAA ассоциированы с самыми разнообразными типами приступов (фокальными, генерализованными, тонико-клоническими), синдромами (Dravet, Ohtahara, West). Мутации в гене GABAB ассоциированы с фармакорезистентными приступами и задержкой развития.

Установлено, что ген NTRK2 статистически значимо ассоциируется с ФРЭ [96].

Дополнительную важность генетическому обследованию придает то, что иногда метаболические скрининговые тесты

могут быть нормальными или давать неспецифические результаты.

Идентификация генетических факторов позволяет отнести пациентов в группу риска или имеющих шансы на положительный ответ на терапию. Секвенирование повышает эффективность лечения, делает его персонализированным и снижает частоту госпитализаций пациентов с ФРЭ [323]. Быстрое секвенирование всего экзома у пациентов с фультимантным началом трудноизлечимой эпилепсии может свести к минимуму обширную диагностическую оценку [352].

Несмотря на то что секвенирование всего экзома вошло в клиническую практику, панели генов эпилепсии могут играть определенную роль из-за более низкой стоимости и более быстрого времени проведения исследования, особенно у пациентов с характерной клинической картиной хорошо изученных эпилептических синдромов, имеющих известную генетическую основу (синдром Драве, генерализованная эпилепсия с фебрильными судорогами плюс и т.д.) [417].

Имеются работы по изучению геномов у представителей разных рас. Установлено, что полиморфизм ABCB1 G2677T/A может увеличить риск развития ФРЭ у азиатов [429].

В ходе исследований полиморфизма генов часто опровергаются первоначальные представления о каком-либо влиянии определенных генов. Например, было показано, что распределение частот генотипов и аллелей отдельных SNP-локусов генов AQP4 и KCNJ10 не выявило статистически значимой разницы между группами лекарственно-резистентных и лекарственно-чувствительных больных, а также статистически значимой разницы между всеми больными генетической фокальной эпилепсией и здоровыми контрольными группами [432].

Согласно данным R. Stevelink и соавт. (2018), хирургическое вмешательство почти никогда не было эффективным у пациентов с ФРЭ из-за мутаций в генах, участвующих в функционировании клеточных каналов и синаптической передаче, в то время как оно было более успешным в отношении контроля приступов у пациентов с ФРЭ, имеющих

Глава 3. Предикторы наличия фармакорезистентной эпилепсии

мутации в генах, ответственных за мишень рапамицина млекопитающих (mammalian target of rapamycin — mTOR). Изучение генетических вариаций у пациентов с ФРЭ может помочь в выборе кандидатов на хирургическое лечение [372].

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

3.2. Биомаркеры фармакорезистентной эпилепсии

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

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

В качестве биомаркеров могут использоваться молекулы, вовлеченные в аномальную синаптическую передачу (рецепторы гамма-аминомасляной кислоты, глутамат-рецепторы, никотиновые рецепторы); протеинкиназы (CDK5, CK2, TrKB, ADK, m-TOR); молекулы воспаления (С-реактивный белок, IL-1b, IL-6, COX-2, TGF-bR); эпигенетические маркеры

(miR-132, miR-34a, Reelin); метаболиты (Myoinositol, Glutathione, N-acetyl aspartate, Hemovanilic acid, Hydroxyindolacetic acid) [173].

Установлено, что уровень α -синуклеина в сыворотке крови значительно повышен у детей с эпилепсией и приобретенными демиелинизирующими нарушениями центральной нервной системы (ЦНС) и коррелирует с показателями тяжести заболевания. Уровень сывороточного IL-1 β статистически значимо коррелировал только с фармакорезистентностью у детей с эпилепсией. Эти данные подтверждают, что сывороточные уровни α -синуклеина и IL-1 β являются потенциальными прогностическими биомаркерами тяжести заболевания у детей с эпилепсией [154]. У пациентов с ФРЭ в циркулирующей крови повышен уровень miR-134 и miR-146a [277].

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

3.3. Структурные (морфологические) предикторы

Основными структурными (морфологическими) предикторами ФРЭ являются онкологические заболевания; пороки развития коры головного мозга; сосудистые мальформации; медиальный височный склероз.

3.3.1. Онкологические заболевания

ФРЭ нередко встречается у пациентов с опухолями головного мозга. Не менее 30% больных с первичными опухолями головного мозга имеют эпилептические приступы [403].

Нередко судороги являются начальным симптомом опухоли [300]. Наличие приступов может означать прогрессирование опухоли или ее рецидив [399].

Высокий риск развития эпилепсии имеется при медленно растущих опухолях (низкодифференцированных глиомах) и множественных метастазах [141].

Глава 3. Предикторы наличия фармакорезистентной эпилепсии

Опухоли, расположенные в височной, лобной, теменной областях, чаще вызывают эпилептические приступы, чем расположенные в затылочной [72].

Приступы обычно бывают фокальными с последующей генерализацией и часто фармакорезистентными. Гистопатологические характеристики опухоли и ее локализация являются факторами, влияющими на тяжесть приступов [327].

Предлагаемыми патофизиологическими механизмами развития эпилепсии при опухолях головного мозга могут быть нейрональная и глиальная дисфункции, нарушения сосудистого гомеостаза, изменения ионного обмена и рН [327].

ФРЭ при опухолях головного мозга может быть обусловлена несколькими факторами: развитием опухоли, модификациями опухолевых и перитуморальных тканей, онкологическим лечением. Генетические факторы также играют важную роль, и белки множественной лекарственной устойчивости (multidrug-resistance proteins), связанные с опухолями головного мозга, могут быть основной причиной рефрактерности эпилепсии [178].

ФРЭ может наблюдаться также у онкологических больных, не имеющих первичной опухоли головного мозга или метастазов в головной мозг. Причиной ФРЭ при данной патологии могут быть электролитные нарушения, гипогликемия, гипоксия, печеночная недостаточность, паранеопластический энцефалит, лептоменингеальный карциноматоз, побочные эффекты от лекарственных препаратов и лучевой терапии, инфекции центральной нервной системы, наличие ранее существовавшей эпилепсии [244].

Для борьбы с приступами требуется полная резекция туморозного очага поражения с удалением дополнительной эпилептогенной зоны, что, к сожалению, не всегда возможно [141].

Эпилептогенная зона зачастую простирается за границы опухоли, следовательно, существует опасность сохранения приступов после неполной резекции [199]. По этой причине возрастает значимость методов функциональной диагностики, позволяющих определить границы эпилептогенной зоны.

Более двух третей пациентов с опухолями головного мозга и ФРЭ получают пользу от проведенной хирургической резекции, которая им показана исходя из онкологических и эпилептологических соображений. Однако у 15% пациентов после операции имеются приступы, что вызывает необходимость проведения инвазивных записей ЭЭГ и повторных операций [140].

3.3.2. Пороки развития коры головного мозга

Около 40% ФРЭ вызваны пороками развития коры головного мозга (ПРКГМ) [207]. Согласно данным Y. Kup и соавт. (2020), ПРКГМ являются наиболее частой причиной ФРЭ у детей в Китае (94,36%) [261].

ПРКГМ — это макроскопические или микроскопические аномалии коры головного мозга, возникающие вследствие прерывания нормальных этапов формирования кортикальной пластинки. Повреждающими факторами могут быть генетические мутации, экзогенные и эндогенные токсины, ионизирующая радиация, инфекция, гипоксия [35, 278]. В настоящее время наблюдается увеличение числа мутагенных факторов среды (новые химические соединения, медикаментозные воздействия, загрязнение окружающей среды и т.д.), что создает реальные предпосылки для возникновения ПРКГМ.

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

Основные клинические признаки того, что причиной приступов являются мальформации головного мозга:

- задержка развития;
- постоянный очаговый неврологический дефицит;
- семейный анамнез задержки развития или эпилепсии;
- часто встречающиеся приступы с самого начала заболевания, эпизоды эпилептического статуса [262].

Чаще всего симптомы проявляются в раннем детском или молодом взрослом возрасте.

Диагностика ПРКГМ основана на данных нейровизуализации, клинической картине и генетических данных. Однако диагностические термины для различных подтипов ПРКГМ используются по-разному, не достигнуто полное согласие относительно их определений. Высокая степень клинической, нейровизуализационной и генетической гетерогенности ПРКГМ требует междисциплинарного подхода в вопросах классификации данной патологии. Схемы классификации постоянно меняются, хотя общим является то, что они основываются на трех основных событиях формирования коры головного мозга: пролиферации и апоптоза нейронов и глии в желудочковой и субвентрикулярной зонах; миграции незрелых нейронов в развивающуюся кору головного мозга; постмиграционной кортикальной организации [109, 207, 262].

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

Например, исследования генотипа–фенотипа показали, что различные мутации в одном и том же гене могут приводить к различным типам ПРКГМ, а мутации в разных генах, функционирующих в одном и том же пути, могут вызывать один и тот же кортикальный порок развития. Более того, различные патологические механизмы могут вызывать один и тот же фенотип ПРКГМ при визуализации [109, 293].

В настоящее время для классификации рекомендуется использовать соглашение международной группы экспертов в рамках the European Network Neuro-MIG initiative on Brain Malformations (<https://www.neuro-mig.org/>) [354].

Патологические изменения на ранних стадиях эмбриогенеза часто влияют на более поздние события. Помимо этого, различные процессы одновременно или в разное время происходят в разных частях мозга.

Основными мальформациями при ФРЭ являются фокальная корковая дисплазия (ФКД), гемимегалэнцефалия,

лиссэнцефалия, подкорковая ламинарная гетеротопия, перивентрикулярная узловая гетеротопия, полимикрогирия, шизэнцефалия [99, 362].

Отдельные гены, ответственные за различные ПРКГМ (лиссэнцефалию, подкорковую ламинарную гетеротопию и ряд других), были идентифицированы, что позволило получить представления о том, как мутации генов приводят к аномальной кортикальной цитоархитектуре. Этиология таких ПРКГМ, как фокальная кортикальная дисплазия, гемимегалэнцефалия и полимикрогирия, остается неизвестной [160].

Лечение ФРЭ, связанной с ПРКГМ, может потребовать кортикальной резекции, выполняемой для удаления аномальной области коры головного мозга [160].

3.3.3. Сосудистые мальформации

Сосудистые мальформации могут явиться причиной возникновения ФРЭ. Среди спектра внутричерепных сосудистых мальформаций особое значение для эпилепсии имеют артериовенозные мальформации (АВМ) и кавернозные мальформации (КМ) [236, 237]. Судороги у пациентов с этой патологией данных могут возникать *de novo* или вторично по отношению к внутримозговому кровоизлиянию. Пациенты с первым в истории приступом, имеющие АВМ или КМ, теперь могут считаться больными эпилепсией в соответствии с критериями ПЛАЕ [191].

Особенности, связанные с возникновением эпилептических приступов при КМ, заключаются во множественности поражения и кортикальной локализации КМ, а АВМ наиболее часто сочетается с молодым возрастом, височной локализацией, вовлечением коры и диаметром очага больше 3 см [97].

У 45% до 78% пациентов с АВМ-связанной эпилепсией и от 47% до 60% пациентов с КМ-связанной эпилепсией можно достичь ремиссии только с помощью АПМ [237].

3.3.4. Медиальный височный склероз

При медиальном височном (темпоральном) склерозе (МВС) очаг эпилептогенеза располагается в медиобазальных

Глава 3. Предикторы наличия фармакорезистентной эпилепсии

отделах височной доли — амигдале, гиппокампе (наиболее часто), крючке. В данных структурах обнаруживаются атрофические и глиозные изменения [41, 125, 126]. Склероз гиппокампа (СГ) — наиболее частый гистологический диагноз у взрослых пациентов, прооперированных по поводу ФРЭ. Гиппокамп состоит из двух частей: зубчатой извилины и завитка гиппокампа (аммонова рога). В силу своей функциональной организации он по праву считается самой эпилептогенной зоной мозга. В коре гиппокампа имеется три слоя нейронов. Слой пирамидальных клеток — основной клеточный элемент гиппокампа. Этот слой разделяется на 4 сектора (CA1, CA2, CA3 и CA4). Обозначение CA происходит от сокращения Cornu Ammonis (аммонов рог). Структурные изменения при СГ могут варьировать от минимальных, ограниченных одним сектором CA, до грубых, распространяющихся за пределы медиальной височной доли.

Склерозированный гиппокамп имеет меньший объем, плотную консистенцию, уменьшение числа пирамидальных клеток, глиоз [416]. Гранулярный слой зубчатой извилины, несмотря на снижение плотности нейронов, остается более сохранным по сравнению с секторами CA. При СГ, в отличие от его атрофии при ишемических повреждениях и нейродегенеративных заболеваниях, поражение нейронов не выходит за пределы секторов CA [386].

Основой для классификации СГ явились потеря нейронов и глиоз в пирамидальном слое гиппокампа. Классификация Международной лиги по борьбе с эпилепсией (ILAE) 2013 г. разделяет СГ на типичные (тип 1) и атипичные (типы 2 и 3) группы [126].

При СГ 1-го типа нейрональное выпадение имеется во всех слоях гиппокампа. При 2-м типе нейроны выпадают преимущественно в секторе CA1. При 3-м типе поражается только сектор CA4 в области перехода в зубчатую извилину.

Эта классификация рассматривает паттерны потери нейронов и глиоза как объективные показатели склероза и не включает в себя другие изменения (например, прорастание мшистых волокон, межнейронные изменения), которые могут

быть более трудными для воспроизведения между лабораториями.

Этиология СГ является гетерогенной. Генетическая предрасположенность может реализоваться в СГ при наличии повреждающего агента. Тем не менее для его возникновения не обязательно сочетание генетической предрасположенности и повреждающего агента, они могут каждый по отдельности вызвать СГ. Например, у пациентов с наследственными семейными формами височной эпилепсии (связанными с мутациями генов SCN1a и SCN1b, кодирующими белки натриевых каналов) и не имеющих фебрильных приступов может наблюдаться склероз гиппокампа [93].

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 судороги. Они возникают на фоне гипертермии в возрасте до 5 лет, отличаются высокой продолжительностью (более 30 мин) и часто наличием очаговой неврологической симптоматики, выраженной латерализацией моторных феноменов в приступе (унилатеральные судороги, адверсия). Атипичные фебрильные судороги 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 [321], а также травмы и инфекции ЦНС [291].

Отличительные особенности патогенеза СГ — снижение числа нейронов и гипервозбудимость непораженной нервной ткани. При спрутинге мшистых волокон аномальные аксоны гранулярных клеток вместо иннервации СА реиннервируют через возбуждающие синапсы молекулярные нейроны зубчатой извилины, в результате чего создаются локальные электрические цепи, генерирующие приступ [311].

По всей видимости, вовлеченность непораженных тканей в патологический процесс объясняет недостаточно благопри-

ятный исход после операции по удалению склерозированного гиппокампа.

Пациенты с фармакорезистентной медиальной височной эпилепсией должны направляться в специализированный центр для прехирургического обследования и оперативного лечения. Хирургическое лечение при склерозе гиппокампа позволяет избавиться от приступов в 58% случаев, а при медикаментозной терапии — лишь в 8% [415]. Из тщательно отобранных пациентов после операции примерно две трети останутся без приступов в первые 2–3 года, а примерно 57% — без приступов в течение 5 лет [168]. Продолжение фармакотерапии при неэффективности двух препаратов при медиальной височной эпилепсии не сопровождается ремиссией приступов, в то время как при хирургическом лечении у 11 из 15 пациентов приступы прекращаются [186].

3.4. Клинические предикторы

Для опытного эпилептолога некоторые клинические проявления болезни могут быть предикторами ФРЭ. Например, ранние приступы, возникающие в течение первых 7 дней после внутримозгового кровоизлияния, являются фактором риска развития ФРЭ [166].

Согласно данным А.С. Котова (2012), вероятностными предикторами фармакорезистентности являются ранний возраст дебюта эпилепсии, неудачи предшествующей терапии, диффузная эпилептиформная активность или аномальная фоновая активность на ЭЭГ, процессуальный характер поражения мозга. Наиболее достоверный предиктор фармакорезистентности — высокая частота приступов [44]. Иногда противоэпилептические препараты могут вызывать аггравацию приступов [45].

По мнению А. Gomez-Ibañez и соавт. (2017), раннее начало приступов (возраст < 13 лет), продолжительный период болезни, наличие генерализованных типов приступов, эпилептический статус, ЭЭГ с генерализованной эпилептиформной активностью и преобладанием полиспайков, побочные

эффекты от АПМ являются неблагоприятными прогностическими факторами. Согласно данным этих авторов, из 470 ранее не получавших лечения пациентов 222 (47%) избавились от приступов во время лечения их первым противоэпилептическим препаратом и 67 (14%) избавились от приступов во время лечения вторым или третьим препаратом, т.е по мере использования каждого следующего препарата вероятность достижения ремиссии снижается [201].

В исследованиях Р. Kwan, М. J. Brodie (2000) было установлено, что пациенты, у которых до начала терапии было много приступов или которые неадекватно реагировали на начальное лечение АПМ, скорее всего будут иметь ФРЭ [268].

У взрослых пациентов с генерализованными приступами прогностическими факторами фармакорезистентности, по мнению J. P. Orozco-Hernández и соавт. (2018), являются аура, аномальные результаты неврологического обследования и наличие в анамнезе эпилептического статуса [313].

У данной группы пациентов, согласно мнению А. Voll и соавт. (2015), неблагоприятными прогностическими факторами являются эпилепсия, диагностированная до 12 лет; эпилептический статус в анамнезе; задержка развития; эпилепсия неизвестной этиологии; наличие более одного типа приступов. В то же время эти авторы выделили благоприятные прогностические факторы — хороший ответ на первое применение АПМ, наличие в анамнезе фебрильных приступов [405].

Согласно данным P. L. Roy и соавт. (2019), длительное время течения эпилепсии, высокая частота приступов, фокальные приступы с нарушением сознания, большое количество принимаемых АПМ, медиальный височный склероз и битемпоральная эпилепсия являются прогностическими факторами последующей фармакорезистентности [341].

По мнению М. Stefanatou и соавт. (2019), у больных медиальной височной эпилепсией активация сна на ЭЭГ, иктальные автоматизмы, возникновение фокальных и генерализованных тонико-клонических судорог, а также увеличение числа опробованных АПМ являются негативными прогностическими факторами [371].

Глава 3. Предикторы наличия фармакорезистентной эпилепсии

Согласно исследованиям W. Хуе-Пинг и соавт. (2019), статистически значимыми факторами риска ФРЭ являются аномальная ЭЭГ (как медленноволновые, так и эпилептиформные разряды), эпилептический статус, структурная этиология и фебрильные приступы в анамнезе [421].

По мнению С.О. Айвазяна (2017), предикторами ФРЭ являются неэффективность первого уместного АПМ; структурные повреждения головного мозга; предшествующие приступам отклонения в неврологическом статусе; высокая частота приступов перед лечением; наличие разных типов приступов; структурный эпилептический статус; структурная эпилептическая энцефалопатия; возраст дебюта до 1 года; фокальное замедление на ЭЭГ; неонатальные судороги; эпилепсия, не определенная как фокальная или генерализованная; мультифокальная эпилепсия; патологическая первая ЭЭГ; лобная локализация очага эпилепсии [9, 10].

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

Глава 4

ДИАГНОСТИКА ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

При наличии приступов пациент вначале обращается за помощью к неврологу, а не к хирургу [4]. Однако не всегда применение АПМ бывает успешным, а в ряде случаев обнаруживаются жизнеугрожающие морфологические субстраты в головном мозге пациента, которые являются показанием для хирургического лечения. В таких случаях эпилептологу приходится принимать решение о направлении в специализированный центр, в котором проводится прехирургическая диагностика с целью определения возможности проведения хирургического пособия по поводу эпилепсии [27]. Для тех пациентов, которые не являются кандидатами на хирургическое вмешательство, отказываются от операции на головном мозге, кому операция на головном мозге может не дать положительных результатов, показаны другие методы лечения (кетогенная диета, неинвазивная стимуляция блуждающего нерва и др.). Результаты прехирургической диагностики помогают выработать рациональную тактику лечения и для данной категории пациентов.

Протоколы предоперационного обследования индивидуальны в каждой стране [31, 67, 147, 198, 319]. В реальной клинической практике алгоритм обследования определяется имеющимся в медицинском учреждении оборудованием

и квалификацией специалистов. Для стратификации пациентов с ФРЭ с целью оценки показаний к оперативному вмешательству и прогнозирования избавления от приступов может применяться специальная эпилептическая хирургическая градационная шкала (Epilepsy Surgery Grading Scale — ESGS) [156]. ESGS представляет собой трехуровневую эмпирически полученную математическую шкалу с пятью категориями: МРТ, ЭЭГ, конкордантность (между МРТ и ЭЭГ), семиология и Intelligence Quotient (IQ) [176].

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

Основные этапы пре хирургической диагностики.

1. Определение, являются ли наблюдаемые у пациента приступы эпилептическими.
2. Локализация эпилептогенной зоны с использованием мультимодального подхода. Установление анатомо-электро-клинической корреляции.
3. Определение пространственного взаимоотношения между эпилептогенной зоной и функционально значимыми зонами коры головного мозга.
4. Планирование оперативного вмешательства с целью полного удаления предполагаемой эпилептогенной зоны без ущерба для функционально значимой коры.

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

Эпилептогенный (органический) субстрат — структурно измененная область мозга, определяющаяся при нейровизу-

ализации и предположительно вызывающая эпилепсию. Полное иссечение структурного поражения обычно обеспечивает хороший послеоперационный результат, но не гарантирует успеха. Иногда морфологическое поражение не связано с эпилепсией. Таким образом, важно подтвердить эпилептогенность поражения с помощью ЭЭГ. Также могут быть микроскопические морфологические изменения, занимающие большую кортикальную область, чем выявлено существующими методами нейровизуализации. Возможно сочетание нескольких типов структурных повреждений, например опухоль и склероз гиппокампа. Также эпилептогенный субстрат может содержать анатомически нормальную, но функционально измененную ткань, которая должна быть удалена во время операции.

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

Зона начала приступа (иктальная) — область коры, которая согласно ЭЭГ-исследованию инициирует приступ. Она составляет часть эпилептогенной зоны. Зона начала приступа дает приблизительное представление об области мозга, вовлеченной в генерацию приступов. Резекция только этой зоны не может привести к устранению приступов, хотя кажется логичным, что удаление кортикальной ткани, в которой начинаются судороги, устранил их. Очертание зоны иктального начала зависит от используемого метода (инвазивная или неинвазивная ЭЭГ). Резекция зоны начала приступа, установленной на основании ЭЭГ, без обращения к лежащему в основе гистопатологическому субстрату, может позволить новой кортикальной области стать зоной начала приступа.

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

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

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

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

4.1. Неинвазивные нейрофизиологические методы диагностики

4.1.1. Рутинная электроэнцефалография

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

Основными преимуществами рутинной ЭЭГ являются малая продолжительность, относительно невысокая цена, доступность во многих лечебных учреждениях, большее количество подготовленных специалистов. Имеются стандартные рекомендации по проведению этого исследования [1]. Недостаток — малая информативность. Согласно M. Brodie и S. Schachter, информативность рутинной ЭЭГ у взрослых не превышает 50% [139]. По всей видимости, это связано со случайным характером обнаружения эпилептиформной активности при кратковременной записи ЭЭГ в условиях бодрствования пациента.

ЭЭГ с депривацией сна имеет те же преимущества, что и рутинная ЭЭГ, информативна у пациентов с ювенильными формами генетических генерализованных эпилепсий (ГГЭ) [73], однако доставляет пациентам существенный дискомфорт, может провоцировать припадок и недостаточно информативна при большинстве других эпилептических синдромов.

Аргументы в необходимости проведения исследования ЭЭГ после депривации сна у пациентов с фокальной эпи-

лепсией неизвестной этиологии и структурной фокальной эпилепсией (СФЭ):

- ГГЭ может мимикрировать под фокальную эпилепсию, что может привести к неправильному диагнозу;
- более простое и дешевое исследование по сравнению с ночным ЭЭГ-видеомониторингом и амбулаторным ЭЭГ-мониторингом;
- возможность спровоцировать эпилептиформную активность у пациентов с фокальной эпилепсией [46].

4.1.2. Ночной ЭЭГ-видеомониторинг

Всем пациентам с ФРЭ показано проведение ночного ЭЭГ-видеомониторинга, который более информативен, чем рутинная ЭЭГ [30]. ЭЭГ-видеомониторинг является безопасным и дает важную клиническую информацию более чем у 80% пациентов [224]. Этот метод позволяет установить взаимосвязь между клиническими признаками и электроэнцефалографическими данными [271]. Большая продолжительность непрерывной записи позволяет распознать специфические нарушения, которые не проявлялись в процессе менее продолжительной процедуры. Имеется большая вероятность выявления разрядов эпилептиформной активности. Эпилептиформная активность во время сна выявляется чаще, чем при бодрствовании, так как во сне угасает десинхронизирующее влияние коры головного мозга. С помощью ночного ЭЭГ-видеомониторинга можно выявлять очень редкие феномены: например, появление вторичных фокальных черт в структуре генерализованного эпилептического приступа. При этом клинически происходит как бы наложение фокального приступа на кинематическую матрицу генерализованного клонико(миоклонико)-тонико-клонического приступа. Так, для обсуждения дефиниций данного явления был предложен термин «феномен вторичной фокализации» (Холин А.А. и соавт., 2010) — клинко-электроэнцефалографический феномен, возникающий при идиопатических генерализованных формах эпилепсии и заключающийся в появлении вторичных

фокальных черт (клинических и электроэнцефалографических) в структуре генерализованного эпилептического приступа. Данное явление, по сути, противоположно феномену вторичной билатеральной синхронизации на ЭЭГ при фокальных формах эпилепсии и демонстрирует обратный процесс — первично-генерализованная активность приобретает фокальные черты. Механизм «феномена вторичной фокализации» точно неизвестен и требует продолжения фундаментальных исследований в этой области. Вероятно, в его генезе играет роль различие в распространении и персистировании иктальной активности в разных гемисферах и корковых регионах за счет индивидуальных особенностей нейрональных сетей, микрорезидуального органического фона, возможного присутствия микродисгенезий, особенностей проводящих систем, кровоснабжения и биохимических нейрональных процессов в различных гемисферах у каждого конкретного пациента в процессе развития генерализованного приступа [88].

Сопоставляя эпилептиформную активность на ЭЭГ с зафиксированными на видео движениями пациента, врач может отличить эпилептические приступы от неэпилептических, выявить двигательные и иные артефакты [119, 328]. ЭЭГ-видеомониторинг позволяет дифференцировать «парасомнии» и эпилептические приступы [48, 87]. Недостатками являются длительность обследования (10 ч и более), высокая цена, недоступность во многих лечебных учреждениях, малое количество подготовленных специалистов.

В исследованиях М. Nuralo и соавт. (2017) у пациентов ФРЭ с помощью видео-ЭЭГ-мониторинга в 69% случаях была локализована эпилептогенная зона [225]. Согласно данным Y. Sun и соавт. (2018), ЭЭГ-признаком фармакорезистентности при генетических генерализованных эпилепсиях являются множественные генерализованные ритмические спайки продолжительностью менее 1 с во время сна [377].

ЭЭГ-видеомониторинг в комплексе с программным анализом ЭЭГ позволяет неинвазивно локализовать эпилептогенную область у пациентов с медиальной височной эпилепсией даже в тех случаях, когда структурно-визуализа-

ционные исследования показывают отсутствие или двусторонность аномалий [305]. Использование этого метода позволяет внести коррективы в диагностику и лечение пациентов с ФРЭ [110, 404].

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 [29]. Суточный мониторинг ЭЭГ в домашних условиях может дополняться использованием видеозаписывающей аппаратуры. Однако приступы не всегда удается заснять, так как они могут быть краткими и/или без явных моторных проявлений [202].

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 [28].

При видео-ЭЭГ-полисомнографии параллельно регистрируется ЭЭГ, электромиография (ЭМГ), ЭКГ, регистрация экскурсии грудной клетки, брюшной стенки, поток воздуха через нос и рот, пульсоксиметрия с одновременным ведением видеозаписи. Все это позволяет осуществить полноценный мониторинг за состоянием пациента. 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 [42].

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 [395]. Некорректно назначенные противоэпилептические препараты также могут агgravировать приступы [45]. ЭЭГ-видеомониторинг, проводимый с провокацией приступов, не является абсолютно безопасной процедурой. Пациенты подвергаются

рисуку травматизации из-за увеличения частоты и/или интенсивности приступов или изменения типа приступов. Следовательно, данная процедура не должна использоваться в клинической практике.

Основными проблемами, с точки зрения безопасности, являются следующие: неконтролируемое поведение (иктальная и пост-иктальная 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 [345].

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 отстает 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 [391].

Для постановки правильного дифференциального диагноза, помимо ЭЭГ-видеомониторинга, необходимы тщательный сбор анамнеза, описания приступов очевидцами, неврологическое, психиатрическое и кардиологическое обследование [309].

Развитие методов ЭЭГ-диагностики. В настоящее время созданы предпосылки для дальнейшего совершенствования методов диагностики. Новые цифровые технологии пришли на смену «бумажным» ЭЭГ [142]. Появились методы автоматизированной обработки ЭЭГ [241]. Для оценки функцио-

нальных связей и степени синхронизации региональной активности в коре головного мозга применяется когерентный анализ спектральных характеристик ЭЭГ [6]. Для определения фокальных ЭЭГ-паттернов используются специальные компьютерные программы [322], для регистрации приступов — онлайн-ЭЭГ-мониторинг [338].

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 позволяет, в частности, отличать эпилептические приступы от неэпилептических.

Малая информативность рутинной ЭЭГ ставит под сомнение целесообразность ее проведения, содержание штата специалистов, расходование 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 50% мин, или парашюту, который раскрывается в 50% случаев? Однако в данном случае мы имеем противоречие между идеальным и реальным. В настоящее время проведение ночного ЭЭГ-видеомониторинга даже у узкой группы специалистов (летчиков) не потянет отечественная система здравоохранения.

Нет необходимости проводить рутинную ЭЭГ, если врач при отсутствии на ней эпилептиформной активности все 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 ее материального субстрата, в том числе на клеточном и молекулярном уровне.

4.1.3. Магнитоэнцефалография

При магнитоэнцефалографии (МЭГ, Magnetoencephalography, MEG) измеряются и визуализируются магнитные поля, возникающие вследствие электрической активности мозга [155].

В последние десятилетия целью обширных исследований была визуализация источника сигналов при проведении ЭЭГ и МЭГ, используемая для картирования функциональных областей коры головного мозга [120, 210, 232, 258, 396, 398].

В западной литературе методы визуализации электрического и магнитного источника сигналов именуется как Electric Source Imaging (ESI) и Magnetic Source Imaging (MSI) methods. Локализация происходит как при интериктальной (Interictal Epileptiform Discharges — II-ESI, II-MSI), так и иктальной активности (Ictal Activity — IC-ESI, IC-MSI). Эти методы имеют высокую чувствительность (до 90%), но относительно низкую специфичность (до 54%). Следовательно, ESI и MSI должны быть включены в мультимодальную предоперационную оценку, но не в рутинное обследование [356].

Чувствительность МЭГ значительно выше при локализации зоны спайкинга в латеральных височных и экстратемпоральных кортикальных областях по сравнению с медиальными височными структурами. МЭГ играет важную роль в предоперационной оценке пациентов с МРТ-негативными фармакорезистентными инсулярными эпилепсиями и рецидивирующими приступами после неудачных операций, а также при установке инвазивных электродов. Кроме того, послеоперационные результаты лучше, если в резекцию включен источник разрядов, локализованный с помощью МЭГ в кортикальной области [232].

Результаты исследований E.L. Juárez-Martinez и соавт. (2018) показывают, что локализация эпилептогенных очагов, выявленных с помощью неинвазивной МЭГ, соответствует данным, полученным при помощи инвазивной стереоэлектроэнцефалографии [239].

4.1.4. Диагностическая транскраниальная магнитная стимуляция

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС, Transcranial Magnetic Stimulation, TMS) — неинвазивный метод стимуляции мозга, который за последние годы значительно расширился от простого метода стимуляции моторной коры до бесценного инструмента с многочисленными исследовательскими, диагностическими и терапевтическими методиками [252]. ТМС обеспечивает неинвазивную оценку возбуждающих и тормозных функций коры головного мозга [379].

При ТМС короткими магнитными импульсами неинвазивно стимулируется кора головного мозга. ТМС моторной зоны коры головного мозга вызывает сокращение соответствующих периферических мышц согласно их топографическому представителю в коре. Моторные вызванные потенциалы (МВП, Motor Evoked Potentials, MEPs) регистрируются методом электромиографии [108]. В отличие от транскраниальной электрической стимуляции (ТЭС), при ТМС возбуждение центральных моторных проводящих путей осуществляется не прямым способом, а путем активации интернейронов с последующей синаптической передачей возбуждения на пирамидные нейроны. При нарушениях работы синапсов происходит снижению амплитуды и удлинение латентности МВП.

ТМС затылочной коры может вызывать зрительные фосфены или скотомы [211]. ТМС модулирует эпилептиформные разряды у пациентов с эпилепсией и может провоцировать эпилептические приступы.

ТМС может служить в качестве прогностического биомаркера для фармакологических или хирургических вмешательств, а также метода неинвазивной локализации эпилептогенной зоны [197, 212, 250, 251].

ТМС может в режиме реального времени использоваться совместно с ЭЭГ для изучения динамического состояния нейронных сетей. ТМС в сочетании с ЭЭГ выявляет скрытые состояния повышенной возбудимости в головном мозге человека [248]. ТМС модулирует эпилептиформные разряды у пациентов с эпилепсией [249]. При диагностическом об-

следовании, с помощью ТМС в определенной зоне создается кортикальная активация, вплоть до провокации эпилептического приступа, регистрируемая ЭЭГ [251, 340].

Согласно данным А. Valentin и соавт. (2008), имеются два типа ТМС-ЭЭГ-реакций: ранние и поздние. Ранние реакции наблюдались у пациентов и здоровых субъектов при стимуляции в различных местах и считались нормальными реакциями на ТМС. Поздние реакции ТМС-ЭЭГ не наблюдались у здоровых людей, в то время как они наблюдались у 11 из 15 пациентов с эпилепсией [393].

4.1.5. Нейропсихологическая оценка

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

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

4.1.6. Психиатрическая оценка

У большинства пациентов с ФРЭ выявляются те или иные психические симптомы [128, 292]. В исследовании J. Victoroff

(1994) было обнаружено, что 70% или 42 из 60 кандидатов на хирургическое лечение эпилепсии имеют один или несколько основных психиатрических диагнозов [402].

Задачей психиатрической оценки является идентификация тех пациентов, у которых хирургическое вмешательство купирует судороги, не приводя к психиатрической инвалидизации. Для решения этой задачи необходимо регулярно проводить раннее распознавание и оценку психических расстройств. Психиатрическое обследование необходимо для снижения вероятности возникновения осложнений в ходе проведения диагностических и лечебных мероприятий, связанных с оперативным пособием. Неблагоприятные психиатрические исходы в основном индуцируются у пациентов с преморбидными психическими нарушениями. Раньше психические расстройства считались противопоказанием для оперативного пособия при эпилепсии. В настоящее время четко установленные психиатрические противопоказания к плановой хирургии эпилепсии немногочисленны. Одним из таких противопоказаний является наличие тяжелого психического заболевания, рефрактерного к психофармакологическому лечению и которое исключает удовлетворительное участие пациента в предоперационных и послеоперационных исследованиях. Также противопоказанием может быть значительная опасность от активной суицидальности или агрессивности, которые не могут быть устранены в непсихиатрическом отделении [348]. Предоперационная депрессия не является причиной для отказа от хирургического лечения. Злоупотребление психоактивными веществами является относительным противопоказанием к хирургическому лечению эпилепсии.

Юридическая проблема — невозможность пациента с глубокой психиатрической патологией дать информированное согласие на проведение операции. Основной переменной, связанной с долгосрочным неблагоприятным психиатрическим исходом, в частности с психозом, являются продолжающиеся послеоперационные приступы.

В настоящее время считается, что проведение операций у детей, больных эпилепсией, может способствовать сниже-

нию вероятности будущих поведенческих и психиатрических проблем [161].

4.2. Инвазивные нейрофизиологические методы диагностики

4.2.1. Интракраниальная электроэнцефалография

Интракраниальная, или инвазивная, электроэнцефалография (англ. Intracranial Electroencephalography, Invasive Electroencephalography; иЭЭГ, iEEG) — это способ записи биопотенциалов мозга, требующий предварительного хирургического вмешательства и внутричерепного размещения электродов. Электроды могут размещаться супракортикально (эпидурально или субдурально), интракортикально, субкортикально.

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

Перед операцией проводится оценка наличия биомаркеров, отражающих восприимчивость эпилептической сети индивидуума к нейростимуляции [147].

По способу проведения иЭЭГ классифицируют следующим образом:

- электрокортикография (ЭКоГ);
- стереотаксическая ЭЭГ (сЭЭГ).

По времени выполнения записи иЭЭГ подразделяют на:

- интраоперационную;
- экстраоперационную.

В настоящее время используются три вида электродов:

- эпидуральные и субдуральные;
- интрацеребральные (глубинные);

- электроды овального отверстия [68, 151, 158, 159, 238, 297, 389, 411, 431].

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

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

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

Целью субдуральной сетчатой электрокортикографии с глубинными электродами или без них является максимально возможное выявление зоны возникновения спонтанных приступов и определение функционально значимых областей коры. Целью стереоэлектроэнцефалографии, применяемой для исследования более глубоких корковых структур (глубины корковых борозд, миндалин, гиппокампа), является определение эпилептогенной зоны (сконфигурированной в виде сети). Электроды овального отверстия используются при битемпоральной эпилепсии.

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

Резекция эпилептогенного структурного очага под контролем электрокортикографии (ЭКоГ) повышает вероятность благоприятных исходов операций по шкале Энгеля. Так, существенная и достоверная разница в результатах эпилептической хирургии, выполняемой с ЭКоГ и без ЭКоГ при фокальных формах эпилепсии, обусловленных опухолями супратенториальной локализации у детей и подростков, была продемонстрирована в исследовании В.С. Халилова и соавт. (2013) [86].

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

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

Внутричерепные электроды преодолевают ограничения чувствительности экстракраниальных электродов, поскольку они находятся ближе к эпилептогенному очагу и свободны от демпфирующего эффекта черепа и скальпа. За повышенную чувствительность приходится платить ограниченным числом точек измерения. Использование большого количества электродов влечет за собой повышенный риск осложнений. Риск от установки инвазивных электродов неоправдан, когда МРТ и экстракраниальная ЭЭГ обнаруживают конкордант-

ные признаки эпилептогенной зоны в безопасной резектабельной области. Нейровизуализация в настоящее время настолько развита, что большинство пациентов не нуждаются в инвазивных исследованиях ЭЭГ.

Решение о проведении операции основывается на результатах иктальной ЭЭГ. Резективная операция рекомендуется при достоверной локализации эпилептогенной зоны. При недостоверной локализации или наличии мультифокальных приступов резективная операция, скорее всего, не принесет свободы от приступов.

4.2.2. Внутрикаротидный амобарбиталовый тест (WADA-тест)

WADA-тест используется для выявления латерализации участков головного мозга, ответственных за речь и память. Назван в честь канадского невролога Juhn Atsushi Wada, предложившего его в 1949 г. [409].

Первоначально цель теста состояла в прерывании судорожной активности пораженного полушария, а также в его защите от воздействия электроконвульсивного лечения. Методически ценным в данном тесте является наличие концепции избирательного ингибирования части мозга для определения его функций.

Данный метод используется при прехирургической диагностике пациентов ФРЭ [130].

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

Предлагаемые в качестве альтернативы амобарбиталу препараты (метогекситал, пентобарбитал, этомидат, пропофол) также имеют недостатки. Метогекситал, пентобарбитал,

пропофол требуют повторной инъекции из-за их короткого действия. При введении метогекситаля имеется повышенный риск судорог. Пропофол может вызывать повышенный тонус при подергиваниях и ритмичных движениях, что мешает проведению тестирования [320].

В настоящее время в связи с применением неинвазивных методов диагностики (магнитоэнцефалография, функциональная магнитно-резонансная томография) в большинстве эпилептологических центров WADA-тест не проводится [114, 179].

Тем не менее WADA-тест оправдан в тех случаях, когда фМРТ не показывает левосторонней латерализации участков мозга, ответственных за речь [112].

Различия между данными методами заключаются в том, что WADA-тест определяет способность одного полушария обеспечивать функционирование памяти и языковых функций при одновременной инактивации другого полушария, в то время как фМРТ идентифицирует области, активируемые лингвистическими или мнемоническими задачами. Однако некоторые из этих активированных областей могут не иметь существенного значения для задач активации (памяти, мышления). Прежде чем фМРТ сможет полностью заменить WADA-тест, необходимо определить те активированные области, которые необходимы для памяти или языковой функции, а также измерить резервы памяти противоположного полушария перед операцией [94].

4.3. Методы нейровизуализации

Методы нейровизуализации можно разделить на структурные и функциональные, инвазивные и неинвазивные.

Структурные методы позволяют определить расположение, размеры, морфологические характеристики очага поражения. При функциональной нейровизуализации оценивается интенсивность мозгового кровотока и характер метаболических изменений в коре головного мозга.

Однако это деление весьма условно. При осуществлении функциональных исследований определяются одновременно локализация патологического очага и происходящие в нем

процессы. При введении контрастного вещества рутинная РКТ или МРТ из неинвазивного становится инвазивным.

4.3.1. Рутинная магнитно-резонансная томография

Рутинная МРТ позволяет в значительном числе случаев выявлять структурный дефект, лежащий в основе ФРЭ [380, 419]. Чувствительность МРТ зависит прежде всего от морфологического субстрата эпилептогенного очага, технических характеристик аппаратуры.

Преимущества МРТ:

- высокая дифференциация тканей головного мозга;
- проведение исследования в различных плоскостях;
- отсутствие рентгеновского облучения;
- возможность проведения функциональных МР-исследований (МР-спектроскопии), бесконтрастной 3D-ангиографии.

Визуализация очага эпилепсии в головном мозге особенно важна для пациентов с ФРЭ, поскольку она дает клинически полезную информацию для планирования операции. С ее помощью можно определить медиальный височный склероз, сосудистые аномалии, низкодифференцированные глиальные новообразования и пороки развития коры головного мозга [148, 324]. Помимо локализации эпилептогенного очага, подлежащего резекции, она позволяет установить участок коры головного мозга, не подлежащий удалению [360].

У пациентов с ФРЭ определение с помощью МРТ границ повреждения позволяет добиться благоприятного послеоперационного исхода, выражающегося в купировании приступов [123].

Однако в ряде случаев эпилептогенные очаги могут быть МР-негативными как из-за технических ограничений метода, так и вследствие неправильной трактовки обнаруженных изменений [148]. Кроме того, обнаруженный структурный дефект, даже относящийся к эпилептогенным, не всегда является причиной эпилепсии [102].

Как правило, пациенты с ФРЭ перед началом прехирургической диагностики имеют результаты проведения рутинной

МРТ и нуждаются в проведении дополнительных высокотехнологических исследований в специализированном учреждении.

4.3.2. МРТ по программе эпилептологического сканирования

В 2019 г. Российской противоэпилептической лигой были предложены рекомендации по использованию магнитно-резонансной томографии в диагностике эпилепсии [2, 122]. Согласно данным рекомендациям, у пациентов с эпилепсией следует использовать унифицированный МРТ-протокол нейровизуализации эпилепсии с использованием структурных импульсных последовательностей (the Harmonized Neuroimaging of Epilepsy Structural Sequences — HARNESSTMRI protocol) с трехмерными импульсными последовательностями T1 и T2 FLAIR с изотропным вокселем $1 \times 1 \times 1 \text{ мм}^3$ и двухмерными импульсными последовательностями, взвешенными по T2, с величиной пиксела $1 \times 1 \text{ мм}^2$ и менее.

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

Основные преимущества этого протокола:

- высококонтрастная 3D-последовательность с изотропными вокселями (то есть одинаковых размеров по всем плоскостям);
- возможность применения для обследования детей и взрослых;
- возможность выполнения на 1,5Тл- и 3Тл-сканерах;
- обеспечивается полный охват головного мозга;
- нет необходимости в наклонах среза, выполняемых оператором;
- изображения могут быть реконструированы в любой плоскости без потери разрешения;
- значительно снижен эффект частичного объема (включение нескольких типов тканей в один воксель);

- обеспечивается улучшенное соотношение «сигнал–шум» и контрастность тканей;
- возможность ускорить получение изображения при использовании многоканальной катушки.

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

4.3.3. Функциональная магнитно-резонансная томография

При функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) определяются изменения в токе крови в головном мозге, вызванные нейронной активностью. Увеличение нейронной активности вызывает усиление притока крови. Сигнал МРТ усилен в более насыщенных кислородом областях мозга [287].

фМРТ предоставляет новую информацию о расположении эпилептогенной зоны, увеличивает долю пациентов, считающихся пригодными для хирургического вмешательства, исключает необходимость проведения дополнительных диагностических исследований [129, 287].

С помощью фМРТ определяется локализации тех областей коры, удаление которых приведет к потере сенсорной обработки информации, лингвистических функций или параличу [177].

4.3.4. Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография

Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография (ДТМРТ), она же диффузионная спектральная томография (ДСТ), позволяет количественно измерять диффузии молекул воды в головном мозге, на основании чего строить его трехмерную модель с указанием крупных пучков нервных волокон [170]. Контраст изображения достигается за счет градиента магнитного поля, следовательно, нет необходимости использовать контрастное вещество или ионизирующее излучение.

В работе Р. Heiniger и соавт. (2002) показано, что в эпилептогенных очагах у пациентов с ФРЭ имеются повышенные коэффициенты диффузии [217]. Согласно данным Y. Jiang и соавт. (2017), эта методика позволяет у пациентов с ФРЭ выявлять дисфункции таламокортикального пути, способствующие нарушению речевых и двигательных функций [234].

Согласно данным К.Р. Луга и соавт. (2017), у пациентов, имевших в анамнезе вначале фебрильные приступы, наблюдались более интенсивные диффузионные изменения. Возраст начала эпилепсии, длительность заболевания и частота приступов не коррелируют с результатами ДСТ [289].

ДСТ можно использовать для отслеживания петли Мейера (Meyer's loop) для предотвращения послеоперационного дефицита поля зрения после передней височной лобэктомии при фармакорезистентной височной эпилепсии [231].

С помощью ДСТ можно оценивать результаты хирургического лечения пациентов с ФРЭ [233].

4.3.5. Рентгеновская компьютерная томография

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

РКТ широко применяется у детей до 3-летнего возраста, так как у них не завершился процесс нейрональной организации и миелинизации проводников, что проявляется отсутствием четкой демаркации между серым и белым веществом головного мозга, которую обнаруживает МРТ.

У детей старшего возраста и взрослых РКТ может использоваться в периоперационном периоде для выявления острой

окклюзионной гидроцефалии, кровоизлияний, объемных процессов в головном мозге.

Бесконтрастная РКТ позволяет обнаружить некоторые опухоли, большие артериовенозные мальформации, инсульты и участки кальцификации. РКТ с контрастом показана при подозрении на инфекционный процесс, небольшие новообразования при невозможности выполнения МРТ.

Для обследования пациентов с эпилепсией РКТ может применяться при необходимости проведения экстренного медицинского вмешательства (травмы, острые внутричерепные кровоизлияния) или невозможности проведения МРТ (повышенная двигательная активность пациента, наличие в его теле металлических предметов).

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

Согласно рекомендациям ILAE, РКТ должно проводиться пациентам с эпилепсией при невозможности проведения МРТ.

Согласно рекомендациям Американской академии неврологии, безотлагательное выполнение бесконтрастной РКТ показано при возникновении первого судорожного приступа с целью определения тактики неотложной помощи (при кровоизлиянии или объемном образовании), особенно пациентам с отклонениями в неврологическом статусе, отягощенным анамнезом или фокальным дебютом судорожного приступа [214].

4.3.6. Позитронно-эмиссионная томография

Метод позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ, Positron Emission Tomography, PET), он же двухфотонная эмиссионная компьютерная томография (ДФЭКТ), основан на регистрации пары гамма-квантов, возникающих при аннигиляции позитронов с электронами. В основе этого метода лежит возможность при помощи специального детектирующего оборудования (ПЭТ-сканера) отслеживать распределение в организме биологически активных соединений, меченных позитрон-излучающими радиоизотопами.

В качестве изотопа при ФРЭ используется биологический аналог глюкозы фтордезоксиглюкоза (2-фтор-2-дезоксид-глюкоза), в который внедрен радиоактивный изотоп фтор-18 (18F-ФДГ). Этот изотоп метаболизируется головным мозгом как глюкоза.

Участки гипометаболизма в коре головного мозга, выявленные в межприступном периоде с помощью ПЭТ, соответствуют эпилептогенным зонам [303]. ПЭТ — наиболее часто выполняемый метод интериктальной функциональной нейровизуализации, с помощью которого можно выявить фокальную гипометаболическую область [148, 407].

При проведении ПЭТ в межприступном периоде для регистрации случайных приступов необходимо параллельно осуществлять ЭЭГ-видеомониторинг, так как участки с гипометаболизмом в период приступа могут иметь гиперметаболизм. Это явление может вызвать неправильную интерпретацию полученных результатов.

По мнению R.N. Menon и соавт. (2015), ПЭТ — это вспомогательный инструмент при прехирургической диагностике пациентов с ФРЭ, и ее полезность как самостоятельного инструмента неперспективна [296].

4.3.7. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT)

При однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ, Single-Photon Emission Computed Tomography, SPECT) применяются гамма-излучатели (99mTc-НМРАО или 99mTc-ЕСD), 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. Этим методом оценивается перфузия крови в ткани мозга [407]. Радиоактивность изотопа измеряется и локализуется томографической гамма-камерой. На изображениях отражается динамика церебрального кровотока в пределах эпилептоген-

ной зоны, меняющаяся в зависимости от уровня судорожной активности. Отмечаются «интериктальная гипоперфузия», «иктальная гиперперфузия», «постиктальная гипоперфузия». В отличие от ПЭТ, с помощью ОФЭКТ можно зарегистрировать состояние кровотока во время приступа, так как препарат вводится во время приступа, а изображения получают значительно позже, в отсутствие двигательной активности пациента [148].

Для сравнения разницы в мозговом кровотоке трейсер вводится во время приступа и межприступные периоды.

Недостатки метода — ограничение по продолжительности приступов (менее 10–15 с), невозможность постоянного длительного нахождения пациента и медперсонала с оборудованием в состоянии ожидания приступа [10].

В настоящее время для улучшения анализа данных ОФЭКТ внедряется специальное программное обеспечение [194].

При проведении ОФЭКТ необходимо параллельно осуществлять ЭЭГ-видеомониторинг, что позволяет установить корреляцию между клиническими, ЭЭГ- и ОФЭКТ-проявлениями патологии.

Оптимальным является совместное использование ОФЭКТ и ПЭТ для регистрации областей, имеющих иктальную гиперперфузию, а также интериктальный гипометаболизм глюкозы [219, 301].

Глава 5

ЛЕЧЕНИЕ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

5.1. Хирургическое лечение при фармакорезистентной эпилепсии

Цели хирургического лечения при фармакорезистентной эпилепсии:

- избавление пациента от приступов;
- отмена лекарственной терапии или уменьшение дозы препаратов;
- снижении риска внезапной необъяснимой смерти при эпилепсии (SUDEP — Sudden Unexplained Death in Epilepsy), которая связана с резким рефлекторным угнетением кардиореспираторной функции у больных с фармакорезистентными приступами [294].

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

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

- эпилепсия носит фокальный характер;
- достоверно определена область мозга, провоцирующая приступы;

- удаляемая часть не контролирует значимые функции (речь, движение и т.д.);
- удаление данной зоны не должно приводить к снижению качества жизни из-за неврологического или нейropsychологического дефицита.

Хирургическое лечение является одним из важных способов лечения ФРЭ и порой становится «последним доводом королей» после безуспешных попыток использования АПМ [115, 220, 228, 230, 270, 284, 357, 383].

В России активно используются хирургическое лечение при ФРЭ [57–60, 64].

Контроль над приступами удается достичь у примерно у 70% оперированных пациентов [59, 60]. Операции могут проводиться пациентам с МР-негативными фармакорезистентными формами эпилепсии [61].

В настоящее время существует длительная задержка между началом приступов и хирургическим вмешательством [326, 369]. Эта задержка для детей с ФРЭ может препятствовать их умственному и физическому развитию [180].

Однако даже при запоздалом проведении операции существуют вероятность благоприятного результата. Согласно мнению J.D. Lang и соавт. (2018), у пожилых пациентов хирургическое лечение эпилепсии имеет равные или даже более высокие показатели успеха по сравнению с более молодыми пациентами. Пациенты более старшего возраста могут подвергаться большему риску развития послеоперационной гигромы и дефицита памяти, особенно после резекций доминирующей височной доли [272].

Для активизации внедрения хирургических методов лечения ФРЭ, помимо создания специализированных центров, необходимо проведение разъяснительной работы среди населения [428].

За последние несколько лет были достигнуты значительные успехи в области малоинвазивных хирургических методов лечения ФРЭ. Эти процедуры имеют значительные преимущества перед открытой хирургией в том, что они вызывают меньший дискомфорт и инвалидизацию, позволяя

при этом лучше сохранять функциональную ткань. Примером такой процедуры является МРТ-направленная стереотаксическая лазерная интерстициальная термотерапия [242, 297, 420]. Методика может применяться при лечении ФРЭ, имеющей в качестве морфологической основы медиальный височный склероз, гипоталамические гамартомы, кавернозные гемангиомы, а также небольшие корковые дисплазии и пороки развития. В некоторых центрах она используется в качестве начальной терапии вместо передней височной лобэктомии [358].

Для лечения ФРЭ также используется стереотаксическая радиохирurgia (кибернож) [336, 390].

Выделяются две основные группы операций — резективные и функциональные.

5.1.1. Резективные операции

При этом виде операций осуществляется удаление эпилептогенной зоны. Как правило, она имеет выраженный морфологический субстрат (опухоль головного мозга; пороки развития коры головного мозга; сосудистые мальформации; медиальный височный склероз). Эпилептогенная зона зачастую простирается за границы этого субстрата, что требует ее определения функциональными методами диагностики. Резекция может быть рутинная, лазерная или радиочастотная (кибернож) [118]. Основные резективные операции: лоботомия (лейкотомия), гемисферэктомия, лезионэктомия.

Лоботомия и лобэктомия. При лоботомии удаляется часть доли головного мозга. При лобэктомии удаляется вся доля. Лобэктомия выполняется строго в пределах анатомических границ.

На сегодняшний день наиболее распространенными операциями являются височная лоботомия и лобэктомия, которые могут быть эффективными при лечении фармакорезистентной височной эпилепсии [117, 365, 424].

Данные операции могут выполняться при лечении ранней детской фармакорезистентной фокальной эпилепсии (ФРФЭ), но необходимо длительное наблюдение, поскольку

поздний рецидив приступов может наступить в период до 28 месяцев после операции [368].

Согласно данным X. Yang и соавт. (2020), не было статистически значимой разницы в исходах приступов или частоте послеоперационных осложнений между передней височной лоботомией и лобэктомией у пациентов с фармакорезистентной височной эпилепсией [426].

Основные осложнения после височной лобэктомии: верхнеквадрантная гомонимная гемианопсия, нарушения памяти и внимания [63].

Гемисферэктомия показана пациентам с ФРЭ, вызванной диффузным поражением одного полушария головного мозга, при сохранности другого [153, 333]. При анатомической гемисферэктомии удаляется полностью внешний слой одного полушария мозга, а при функциональной проводится частичное удаление с резекцией мозолистого тела для предотвращения распространения эпилептических импульсов в другое полушарие [116].

Гемисферэктомия доказала свою эффективность у педиатрических пациентов с односторонними поражениями полушарий, но недостаточно используется у взрослых [204]. Тем не менее использование гемисферэктомии оправданно у взрослых пациентов с гемипарезом и ФРЭ [165, 351].

Согласно данным В. Schmeiser и соавт. (2017), благоприятный контроль приступов и приемлемый функциональный результат могут быть достигнуты с помощью гемисферэктомии у взрослых с ФРЭ. Риск послеоперационного дефицита является умеренным, и даже пожилые пациенты способны справиться с послеоперационными двигательными нарушениями [350].

Согласно данным W.H. Hu и соавт. (2016), у 73% пациентов, перенесших гемисферэктомию, наблюдалось прекращение приступов. Негативный прогноз результата этой операции имеется для больных с эпилептической этиологией нарушений развития, бифокальными приступами, отсутствием латерализации на ЭЭГ и контралатеральными аномалиями на МРТ [222].

У некоторых пациентов после гемисферэктомии развиваются рецидивирующие судороги, что требует повторного оперативного вмешательства [153].

Лезионэктомия. При лезионэктомии удаляется поврежденная или патологически функционирующая область головного мозга. При данном виде операций, в отличие от гемисферэктомии и мультилобарной резекции, осуществляется ограниченная резекция [131, 412]. Порой нет необходимости проводить массивную резекцию, например удаления очага поражения и окружающего его гемосидерина достаточно для пациентов с кавернозными мальформациями, проявляющимися эпилепсией [164, 355]. Индивидуально подобранная лезионэктомия инсультных поражений является приемлемо безопасной и обеспечивает удовлетворительное купирование приступов [406]. Тем не менее при резекции опухолей необходимо изначальное полное удаление очага поражения [378].

5.1.2. Функциональные операции

При функциональных операциях осуществляется рассечение анатомических и функциональных связей между отделами головного мозга. Основные операции: лейкотомия, каллозотомия и осуществление субпиальных насечек [312].

При **лейкотомии** осуществляется рассечение белого вещества головного мозга, в частности между лобной долей и таламусом. Данный вид операций применяется при ФРЭ [319].

При **каллозотомии** у пациентов с ФРЭ осуществляется рассечение мозолистого тела с целью прекращения распространения эпилептиформной активности с одного полушария на другое [175]. Такая операция показана при:

- невозможности выполнения гемисферэктомии, при которой имеется большая вероятность нарушения сенсорной, моторной и зрительной функций;
- билатеральных тонико-клонических приступов с фокальным началом;
- наличии независимых эпилептогенных участков коры [72].

Операция может быть выполнена открытым способом с помощью стандартной краниотомии и операционного микро-

скопа или же с помощью мини-краниотомии с помощью эндоскопа [366].

В последнее время при каллозотомии вместо классического механического рассечения применяется МРТ-направленная стереотаксическая лазерная интерстициальная термотерапия, являющаяся более безопасным и малоинвазивным методом лечения пациентов с ФРЭ; привлекательной альтернативой традиционной открытой каллозотомии для пациентов, не желающих или неспособных подвергнуться открытой операции [106, 316, 334, 420].

Положительный эффект от каллозотомии имеется в 75–100% случаев при приступах типа drop attack [72]. При других типах приступов положительные результаты составляет 50% [74].

Множественные субпиальные насечки. Нанесение на серое вещество головного мозга множественных субпиальных насечек (Multiple Subpial Transections — MST) препятствует распространению эпилептогенной активности, позволяя при этом сохранить функционирование коры головного мозга [190]. Положительные результаты имеются в 70% случаев [72, 413].

MST в сочетании с частичной резекцией очага поражения — эффективный метод лечения ФРЭ из тех областей коры, удаление которых приведет к потере возможности сенсорной обработки информации, нарушению лингвистических функций или параличу (функционально значимых отделов коры). MST более эффективна, чем нейромодуляторные методы лечения (стимуляция блуждающего нерва, глубокая стимуляция мозга и ответная нейростимуляция). Тем не менее частота осложнений при MST выше, чем при резекционной и нейромодуляторной терапии [335].

5.2. Инвазивная нейростимуляция при фармакорезистентной эпилепсии

Многим пациентам не может проводиться резективное или функциональное хирургическое вмешательство, поскольку эпилептогенный субстрат находится в функционально

значимых отделах коры. В таких ситуациях используются паллиативные хирургические методы лечения, включающие стимуляцию глубинных структур головного мозга, стимуляцию блуждающего нерва, кортикальную ответную стимуляцию [118, 260].

Инвазивная нейростимуляция появилась как эффективный метод лечения из-за своей относительной безопасности, обратимости и более низкого риска осложнений [410].

Однако интракраниальная нейростимуляция имеет больший профиль побочных эффектов по сравнению с экстракраниальной стимуляцией [203]. Инвазивная нейростимуляция не проводится у пациентов с повышенным анестезиологическим риском, а также у пациентов с дополнительными сопутствующими психическими или неврологическими заболеваниями.

5.2.1. Стимуляция глубинных структур головного мозга

При стимуляции глубинных структур головного мозга (Deep Brain Stimulation — DBS) генератор посылает импульсы к электродам, расположенным в глубинных структурах головного мозга (ядра таламуса, восходящая часть ретикулярной формации, гиппокамп). Эта методика используется при лечении ФРЭ [103, 163, 423].

Согласно рекомендациям Управления по контролю за продуктами и лекарствами США (U.S. Food and Drug Administration), двусторонняя стимуляция переднего ядра таламуса при эпилепсии показана в качестве дополнительной терапии для снижения частоты приступов у лиц в возрасте 18 лет и старше с диагнозом эпилепсии, характеризующейся фокальным началом приступов с вторичной билатерализацией или без нее, рефрактерных к трем или более противоэpileптическим препаратам [343].

При стимуляции переднего ядра таламуса дистанционно модулируется возбудимость нейрональной сети за счет десинхронизации нейрональной активности в эпилептогенном очаге, подавления патологической электрической активности, уменьшения потери нейрональных клеток, ингибирования

иммунного ответа, модуляции энергетического метаболизма нейронов [133, 388].

Инвазивная стимуляция переднего ядра таламуса и гиппокампа по эффективности превосходит неинвазивные методы нейромодуляции, такие как чрескожная стимуляция вагуса (Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation — tVNS) и транскраниальная магнитная стимуляция (Transcranial Magnetic Stimulation — TMS) [133].

Согласно данным М.С.Н. Li, М.Ж. Cook (2018), половина всех пациентов из клинических исследований испытала снижение частоты приступов на 46–90% при проведении стимуляции переднего ядра таламуса и на 48–95% при стимуляции гиппокампа [279].

У изначально не реагирующих на лечение пациентов после репозиции электродов возможно достижение лучших результатов [209].

Согласно данным Н.Р. Park и соавт. (2019), у некоторых пациентов, которые не реагировали на предшествующую стимуляцию блуждающего нерва, имелись благоприятные исходы на стимуляцию глубоких структур головного мозга [318].

5.2.2. Стимуляция блуждающего нерва

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

VNS возбуждает толстые миелинизированные афферентные нервные волокна блуждающего нерва, что, в свою

очередь, инициирует типичные паттерны активации ствола головного мозга в ядре солитарного тракта, которые опосредуют противосудорожный механизм [184].

VNS — приемлемый вариант паллиативного лечения для пациентов с ФРЭ, не являющихся кандидатами на хирургическое вмешательство или не излечившихся после операции [304, 315]. VNS может использоваться даже при лечении рефрактерного и суперрефрактерного эпилептического статуса [171].

Применение VNS может снизить вероятность наступления внезапной неожиданной смерти при эпилепсии [400].

До $1/3$ пациентов с ФРЭ не реагируют на VNS [221].

Побочными эффектами данной методики являются изменение сердечного ритма, дискомфорт в области шеи, кашель, охриплость голоса, нарушения глотания, обструктивное апноэ сна [283, 307, 422].

Осложнениями при имплантации стимулятора блуждающего нерва могут быть повреждение нервов и сосудов шеи, инфицирование раны, кровотечения, аллергическая реакция на анестезию. После лечения у некоторых пациентов могут возникать психические расстройства (дисфория, агрессия). Наиболее часто они возникают у пациентов с множественными ежедневными приступами [127].

Удаление импланта требуется при инфицировании, экстрезии кожи, послеоперационной гематоме, отторжении импланта [200].

5.2.3. Кортикальная ответная стимуляция

Кортикальная ответная стимуляция (Cortical Responsive Stimulation — CRS) направлена на подавление эпилептиформной активности путем осуществления стимуляции краниально имплантированным нейростимулятором. CRS в последнее время стала безопасным и эффективным методом лечения пациентов с ФРЭ, которые не являются кандидатами на хирургическую резекцию [195, 290].

Responsive Neurostimulator System (RNS System), внедренная в клиническую практику в 2013 г., включает в себя краниально имплантированный нейростимулятор, соединенный

проводами с электродами, расположенными в эпилептогенной зоне. При обнаружении аномальной электрографической активности нейростимулятор через имплантированные провода подает на электроды короткие импульсы электрической стимуляции в эпилептогенный очаг. С нейростимулятора осуществляется беспроводной сбор информации с последующей передачей ее в систему управления данными пациента (PDMS). Помимо пациента, в эту систему имеет доступ лечащий врач [310, 363, 376]. Это позволяет осуществлять постоянный амбулаторный электрографический мониторинг в течение многих лет, что дает беспрецедентное представление о динамике эпилепсии у конкретного пациента [196, 290]. Система RNS может контролировать и реагировать на деятельность мозга в реальном времени, предотвращая эпилептическую активность.

Преимуществом данной методики является специфичность. В отличие от системного применения фармакотерапии с сопутствующей возможностью побочных эффектов, электростимуляция направлена на определенные участки мозга, участвующие в приступе. Кроме того, ответная стимуляция обеспечивает временную специфичность. Лечение проводится по мере необходимости, что потенциально снижает вероятность функционального нарушения или привыкания из-за непрерывного лечения [375].

В отличие от VNS и таламической DBS, при которых имеются стандартные места расположения электродов, при CRS расположение электродов определено на основе знания зоны начала приступа [290].

CRS — безопасный и эффективный вариант лечения пациентов ФПЭ с неокортикальными приступами, а также с поражением функционально значимых отделов коры [235].

CRS у пациентов с ФПЭ снижает частоту инвалидизирующих фокальных приступов, способствует улучшению качества жизни, хорошо переносится без каких-либо негативных эмоциональных или когнитивных эффектов, приемлемо безопасна [216, 306, 364].

CRS может применяться и для лечения детей с ФПЭ [256].

Согласно данным G.K. Bergey и соавт. (2015), наиболее часто встречающимися серьезными нежелательными явлениями, связанными с устройством, в среднем за 5,4 года наблюдения были инфекции места имплантации (9,0%), вызвавшие экплантацию мягких тканей и нейростимулятора (4,7%) [121].

5.3. Неинвазивная нейростимуляция при фармакорезистентной эпилепсии

Основными методами неинвазивной нейростимуляции при фармакорезистентной эпилепсии являются транскраниальная магнитная стимуляция, транскраниальная электрическая стимуляция, чрескожная стимуляция вагуса.

5.3.1. Транскраниальная магнитная стимуляция

Во время транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС, Transcranial Magnetic Stimulation — TMS) при помощи коротких магнитных импульсов неинвазивно стимулируются или ингибируются нейроны коры головного мозга. Повторяющиеся импульсы на низкой частоте производят ингибирующий эффект, который уменьшает патологическую кортикальную возбудимость при эпилепсии [152]. ТМС используется в нейробиологических исследованиях, диагностике и терапии [197].

Клинические испытания ТМС у больных эпилепсией показали противоречивые результаты, варьирующие от неэффективных до очень эффективных [146]. Согласно данным Y.A. Cooper и соавт. (2015), ТМС может быть эффективной терапией для лечения ФРЭ у детей [157].

В настоящее время отсутствуют убедительные доказательства эффективности ТМС для уменьшения частоты приступов, однако она эффективна для уменьшения числа эпилептиформных разрядов [152, 302]. ТМС может быть дополнением к традиционным методам лечения ФРЭ [359].

Наиболее распространенными побочными явлениями ТМС являются головная боль и приступы во время терапевтического сеанса [105]. Хотя терапевтические эффекты ФРЭ кажутся довольно ограниченными, дальнейшее клиническое

тестирование этой быстроразвивающейся технологии вполне оправданно [252, 340].

5.3.2. Транскраниальная электрическая стимуляция

Транскраниальная электрическая стимуляция (ТЭС) включает ТЭС постоянным током и ТЭС переменным током [281]. При транскраниальной электрической стимуляции постоянным током (ТЭСПТ, Transcranial Direct Current Stimulation — tDCS) модулируются мембранные потенциалы нейронов и, следовательно, изменяется возбудимость коры головного мозга. Катодная стимуляция приводит к кортикальному торможению, что особенно важно при лечении ФРЭ. Благоприятный эффект наблюдается в 20% случаев [206].

tDCS может быть использована в качестве дополнительного метода лечения пациентов с медиальной височной эпилепсией (МВЭ) [346, 382], энцефалитом Расмуссена [381].

В педиатрической практике возможно использование tDCS при лечении синдрома дефицита внимания/гиперактивности, ФРЭ, детского церебрального паралича [213].

Согласно данным М. Bikson и соавт. (2016), использование обычных протоколов tDCS в исследованиях на людях (≤ 40 мин, ≤ 4 миллиампер, $\leq 7,2$ кулона) не привело к появлению каких-либо сообщений о серьезном неблагоприятном эффекте или необратимом повреждении при проведении более чем 33 200 сеансов у 1000 испытуемых [124].

tDCS, имеющая кумулятивный эффект после повторных стимуляций, может рассматриваться как альтернативный вариант лечения пациентов с ФРЭ [280].

Согласно мнению D. Yang и соавт. (2019), повторные сеансы tDCS с катодом, расположенным над теменной областью, безопасны и могут быть эффективны для снижения частоты приступов у пациентов с ФРЭ [425].

Простота управления и низкая стоимость устройств tDCS позволяют пациенту использовать их в домашних условиях, но это может вызвать этические и юридические проблемы в отношении потенциально неправильного их использования [275].

5.3.3. Чрескожная стимуляция вагуса

Чрескожная стимуляция блуждающего нерва (Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation — tVNS) — неинвазивный метод стимуляции левой ушной ветви блуждающего нерва, альтернатива инвазивной стимуляции вагуса; может применяться при лечении ФРЭ [113, 184, 418]. Преимущества этого метода — безопасность, экономичность и возможность широкого применения [339].

Побочные явления обычно умеренные и включают головную боль, боль в ухе, эритему в месте нанесения, головокружение, усталость и тошноту [113].

5.4. Диетотерапия при фармакорезистентной эпилепсии

Кетогенная диета (КД, Ketogenic Diet — KD) уже давно используется в качестве терапевтического подхода при ФРЭ. Это высокожирная, низкоуглеводная и адекватная белковая диета. Существуют различные типы КД с отдельными различиями в их составе, которые включают классическую КД, среднецепочечную триглицеридную диету КД, модифицированную диету Аткина и лечение с низким гликемическим индексом [111]. Альтернативные и более гибкие варианты КД разработаны для того, чтобы сделать лечение легким и приемлемым, при одновременном снижении побочных эффектов, предоставлении его более широкой группе пациентов с ФРЭ [344].

5.4.1. Классическая кетогенная диета при фармакорезистентной эпилепсии

КД начиная с 1921 г. используется во всем мире для лечения ФРЭ, хотя с появлением новых противоэпилептических препаратов, таких как вальпроаты, фенитоин и карбамазепин, наблюдалось снижение ее популярности. Интерес к КД возродился с 1990-х годов. КД — это диета с высоким содержанием жиров, низким содержанием углеводов и низким содержанием белка. При метаболизме окисляется большое количество жиров и образуется избыток кетоновых тел, что

приводит к повышенной кислотности крови — кетоацидозу. Считается, что кетоны обеспечивают нейроны и астроциты более эффективным источником энергии, чем глюкоза, и это приводит к благоприятным метаболическим изменениям, таким как повышение уровня аденозина, что может повлиять на контроль приступов [208, 260, 370, 392].

КД также может оказывать антиоксидантное действие. Содержание питательных веществ в ней может не соответствовать рекомендуемой суточной норме селена. Таким образом, это должно быть принято во внимание при добавлении минеральных веществ в достаточном количестве для пациентов, получающих данную диету [185].

КД повышает уровень гемоглобина, гематокрита, средний объем эритроцитов и сывороточного витамина B_{12} у пациентов с ФРЭ [257]. КД приводит к развитию гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии [430].

Как правило, КД применяется при эпилепсии у детей от 2 до 12 лет, иногда и у младенцев [162, 174]. КД оказывает положительное влияние на поведенческие и когнитивные функции у пациентов с ФРЭ [227, 337, 394].

КД является эффективным методом лечения детей с ФРЭ генетической этиологии [394].

За последние два десятилетия расширилось применение КД у взрослых пациентов с ФРЭ [226]. Для них оно является хорошо переносимым лечением с приемлемыми побочными эффектами [282].

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 этой диеты нужно учитывать правила.

1. Снижается количество потребляемых углеводов и белков, но жиров — увеличивается. Соотношение жиров к белкам и углеводам должно составлять 4:1.

2. Увеличивается потребление БАД и витаминных комплексов, особенно богатых витаминами группы В.
3. Прием пищи осуществляется небольшими порциями, чтобы не перегружать желудок трудноперевариваемой 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. При применении данного метода лечения требуется работа междисциплинарной бригады специалистов [188].

5.4.2. Кетогенная диета со среднецепочечными триглицеридами при фармакорезистентной эпилепсии

Помимо классической КД, в которой используются длинноцепочечные триглицериды, с 1971 г. используется КД со среднецепочечными триглицеридами (Medium-Chain Triglyceride Ketogenic Diet — МСТКД), которая является более кетогенной. В ней допускают больше углеводной и белковой пищи, что делает диету вкуснее [285].

Среднецепочечные жирные кислоты непосредственно ингибируют глутаматные рецепторы и изменяют энергетику клеток через митохондриальный биогенез. Благодаря этим механизмам среднецепочечные жирные кислоты блокируют начало приступа [104].

Классическая КД и МСТКД сопоставимы по эффективности и переносимости при лечении детей с ФРЭ [100, 308].

Т. Prasopkorn и соавт. (2019) описывают эффективное применение МСТКД при лечении взрослого пациента с суперрефрактерным эпилептическим статусом [325].

Побочные эффектами этой диеты — диарея, рвота, вздутие живота и судороги [285].

МСТКД может быть диетическим вариантом для пациентов с ФРЭ, которые имеют хороший аппетит, могут переносить больше калорий или не в состоянии принять ограничения классической КД [286].

5.4.3. Модифицированная диета Аткина при фармакорезистентной эпилепсии

Модифицированная диета Аткина (Modified Atkin's Diet — MAD) при фармакорезистентной эпилепсии, впервые была применена в 2003 г. MAD — это диета с высоким содержанием жиров и низким содержанием углеводов, в которой исключаются продукты с высоким содержанием сахара, а белки и жидкости не ограничены [208]. MAD может применяться для лечения взрослых пациентов с ФРЭ [263].

Согласно данным М. Kverneland и соавт. (2019), при MAD средние сувороточные концентрации карбамазепина, клобазама и вальпроата значительно снижаются через несколько недель диеты, а уровни лаксамида, ламотриджина и топирамата снижаются в меньшей степени [265, 266].

Побочные явления при этой диете, как правило, легкие и поддающиеся лечению; наиболее распространены головная боль (50%), слабость (50%) и желудочно-кишечные симптомы (37,5%) [167]. Причинами преждевременного прекращения диеты являются отсутствие мотивации, плохая комплаентность и обострение приступов [264].

5.4.4. Лечение с низким гликемическим индексом при фармакорезистентной эпилепсии

Лечение с низким гликемическим индексом (Low Glycemic Index Treatment — LGIT) впервые было применено в 2005 г. В LGIT разрешены только углеводы с гликемическим индексом менее 50, а потребление углеводов ограничено 40–60 г в день [208].

LGIT может использоваться для пациентов с ФРЭ, особенно для тех, кто считает КД эффективной, но труднопереносимой [247, 329].

Благодаря эффективности и благоприятному профилю побочных эффектов LGIT делают альтернативой или дополнением противоэпилептической лекарственной терапии при синдроме Ангельмана [205, 385]. MAD, LGIT по сравнению с классической КД являются менее ограничительными, более приемлемыми, с меньшим количеством побочных эффектов и сопоставимой эффективностью [208].

Клиницистам, которые лечат пациентов с ФРЭ специализированными диетами, следует контролировать концентрации АПМ в сыворотке крови [265, 266].

Решение о применении конкретного типа диеты, помимо эффективности, должно основываться также на затратах, предпочтениях и безопасности лечения [100].

5.5. Медикаментозное лечение при фармакорезистентной эпилепсии

Примерно у 30% пациентов с эпилепсией применение АПМ не позволяет добиться полного контроля приступов [269].

Согласно авторитетному мнению Р. Kwan, M.J. Brodie (2006), могут быть следующие сценарии ФРЭ.

- Резистентность *de novo*. С самого начала заболевания контроль над приступами никогда не достигается.
- Прогрессирующая резистентность. Первоначальное достижение контроля над приступами сменяется возобновившимися неконтролируемыми приступами.
- Волнообразная резистентность. Сочетание периодов с контролем и отсутствием контроля над приступами.
- Первоначально имеется ФРЭ, затем достигается контроль над приступами [269].

Выбор тактики медикаментозного лечения пациентов, страдающих ФРЭ, сложен и имеет свои особенности при каждом сценарии [76]. При резидуальном поражении патологи-

ческий процесс в веществе мозга закончился в прошлом, и на момент развития эпилепсии имеют место процессы рубцевания, глиоза, аксонального спраутинга и ремоделирования межнейронных контактов, что служит основой формирования и поддержания активности эпилептогенного очага. Процессуальное же поражение головного мозга подразумевает текущий процесс повреждения мозговых структур, постоянно увеличивающий число потенциально эпилептогенных нейронов.

При определении тактики антиэпилептической терапии следует руководствоваться принципом «максимум эффективности при минимуме побочных эффектов». Также необходимо учитывать ранее обсуждаемые предикторы ФРЭ.

Наиболее часто осуществляется комбинированная терапия АПМ с разными механизмами действия [82]. Однако при выборе новых АПМ недостаточно учитываются особенности пациентов [7].

Пока что не разработан «универсальный препарат для лечения эпилепсии», поэтому перед практическим врачом стоит проблема выбора оптимальных АПМ не на основе «проб и ошибок», а опираясь на позиции доказательной медицины [20, 26, 36].

В случае правильного алгоритма диагностики и лечения, использования всех потенциальных возможностей новых АПМ, порой даже смены лекарственной формы препарата в истории болезни пациента драматичное слово «фармакорезистентность» может смениться на «псевдофармакорезистентность» [3, 5, 17, 37, 76].

Согласно рекомендациям 2018 г. Американской академии неврологии (American Academy of Neurology) и Американского общества эпилепсии (American Epilepsy Society), следующие препараты эффективны для снижения частоты приступов у пациентов с ФРЭ.

Уровень А. Прегабалин немедленного высвобождения и перампанел при ФРЭ у взрослых; вигабатрин при ФРЭ у взрослых (препарат не первой линии лечения); руфинамид при синдроме Леннокса–Гасто (дополнительная терапия).

Уровень В. Лакосамид, эликарбазепин и топирамат пролонгированного высвобождения при ФРЭ у взрослых; ламотриджин немедленного и пролонгированного высвобождения при генерализованной эпилепсии у взрослых. Леветирацетам (дополнительная терапия) при детской ФРЭ, эпилепсии с генерализованными тонико-клоническими приступами и ювенильной миоклонической эпилепсией; клобазам для синдрома Леннокса–Гасто (дополнительная терапия); зонисамид при детской ФРЭ (6–17 лет); окскарбазепин при детской ФРЭ (1 месяц — 4 года) [243].

Вальпроевая кислота. Инъекционные вальпроаты могут использоваться при эпилептическом статусе [22, 79, 89]. Инъекционные вальпроаты показали эффективность даже в отдельных случаях такой крайне фармакорезистентной формы эпилепсии, как злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества, которая в развернутой стадии протекает в виде мигрирующего мультифокального эпилептического статуса [92]. Однако вальпроевая кислота противопоказана во время беременности, если нет другого эффективного лечения, а также для фертильных женщин, если не соблюдены условия конкретной программы профилактики беременности [8, 387].

Оскарбазепин является кетоаналогом карбамазепина и может применяться в качестве дополнительной терапии при ФРЭ [19, 134].

Эликарбазепин снижает частоту приступов при использовании в качестве дополнительного лечения у лиц с ФРЭ [150]. Имеет следующие побочные явления: головокружение, сонливость, тошноту, диплопию, головную боль, рвоту, нарушение координации движений, помутнение зрения, усталость [401].

Вигабатрин может снижать частоту приступов у пациентов с ФРЭ [218, 253]. При его приеме существует опасность потери периферического поля зрения за счет изменения структуры сетчатки [192].

Топирамат может использоваться в комплексной терапии ФРЭ [18, 40, 80, 81]; в качестве монотерапии — в пожилом возрасте [32].

Отмечен эффект нарастания эффективности топирамата в зависимости от возраста, в то время как риск аггравационного потенциала препарата по мере взросления пациента снижался (наблюдался эффект так называемой возрастзависимой аггравации при одних и тех же формах эпилепсии, в частности фокальной лобной) [90].

Топирамат иногда назначается при терапии рефрактерного и суперрефрактерного статусов [189].

Клоназепам иногда применяется при ФРЭ и эпилепсии у детей, так как считается, что с его помощью можно контролировать судороги во время сна. Но при этом необходимо учитывать, что АПМ влияют на структуру сна [193].

До 2020 г. в двойных слепых рандомизированных контролируемых исследованиях не было получено никаких доказательств в пользу или против применения клоназепама в качестве дополнительной терапии для взрослых и детей с ФРЭ [367].

Леветирацетам. В исследовании В.А. Карлова, П.Н. Власова (2005) при использовании леветирацетама в качестве дополнительной терапии у 25,8% пациентов с исходно фармакорезистентной эпилепсией была достигнута ремиссия на период более 4 мес., отмечена хорошая переносимость препарата [38].

Порой для дифференцированного назначения антиэпилептического препарата важен точный генетический диагноз эпилепсии. Так, леветирацетам эффективен при такой генетической фармакорезистентной эпилептической энцефалопатии, как ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия 4-го типа (ОМІМ#612164), обусловленной мутацией гена STXBP1 [91].

Бриварацетам применяется в качестве средства дополнительной терапии при лечении взрослых пациентов и подростков с 16 лет, имеющих фокальные судорожные приступы с вторичной билатерализацией или без нее [39, 136]. Позволяет снизить частоту приступов, однако возможен отказ пациентов от его приема из-за возникновения побочных эффектов [75, 273]. Тем не менее бриварацетам по сравнению

с леветирацетамом дает меньше психиатрических побочных эффектов [384].

Бриварацетам оказывает противоопухолевое действие на клетки глиии [331]. Данный препарат может использоваться для лечения пациентов с рефрактерным или суперрефрактерным эпилептическим статусом [373].

Лакосамид (в дозе 300–400 мг/сутки) обладает благоприятной переносимостью и хорошей эффективностью в режиме дополнительной терапии у пациентов с фокальной ФРЭ [11, 65]. Лакосамид — это противоэпилептический препарат «широкого спектра действия» у детей при фокальной и генерализованной ФРЭ [342]. Также он может использоваться в качестве дополнительной терапии для лечения детей с рефрактерным эпилептическим статусом [314]. Лакосамид оказывает противоопухолевое действие на клетки глиии [331].

Зонисамид может применяться в качестве дополнительного препарата у лиц с фокальной ФРЭ [12, 138, 145, 149].

Руфинамид можно безопасно применять для детей с ФРЭ, особенно он эффективен при синдроме Леннокса–Гастро, лечения приступов падений (тонических/атонических) [70, 71, 427].

Перампанел. Согласно данным П.Н. Власова (2016), у 71,2% пациентов, имеющих ФРЭ, в течение первого месяца приема перампанела (средняя доза 6 мг/сут) произошло статистически значимое снижение частоты всех типов приступов [23]. Перампанел может применяться при комбинированной терапии ФРЭ у детей и подростков с фокальными приступами с генерализацией или без нее [13, 21, 69]. Перампанел блокирует AMPA-рецепторы, активирующиеся как при эпилепсии, так и опухолях головного мозга. Это позволяет его использовать при глиальных опухолях [397]. Побочными эффектами перампанела могут быть раздражительность, агрессия, суицидальные мысли и поведение, вынуждающие прекратить лечение [223, 240].

Прегабалин. Согласно данным П.Н. Власова и соавт. (2010), при использовании прегабалина (450 мг/сут) в качестве дополнительной терапии у 68,4% пациентов с ФРЭ уда-

лось добиться положительного эффекта. Побочным явлением была сонливость [24, 25].

Ламотриджин обладает благоприятной переносимостью и хорошей эффективностью в режиме дополнительной терапии у пациентов с фокальной ФРЭ [317, 137].

Клобазам включен в список психотропных веществ, оборот которых в Российской Федерации ограничен, а его незаконные приобретение, хранение, перевозка, изготовление, переработка без цели сбыта уголовно преследуются по статье 228 Уголовного кодекса.

26 сентября 2019 г. Правительством РФ было принято распоряжение, в соответствии с которым клобазам (в форме фризиума) и ряд других запрещенных в РФ препаратов могут быть закуплены Московским эндокринным заводом и распределены между нуждающимися детьми в соответствии с заявками региональных минздравов. Тем не менее покупка препарата человеком старше 18 лет все равно остается уголовно наказуемой.

Клобазам в качестве дополнительного лечения может снизить частоту приступов, он наиболее эффективен при фокальных приступах [135, 298]. Только в двух исследованиях описано снижение приступов на 50% или более по сравнению с плацебо на 57,7% и 52,4%, побочные эффекты отмечались у 36% и 85% пациентов соответственно [135, 298].

Клобазам не продемонстрировал преимущества над карбамазепином в режиме монотерапии. Имеется незначительное преимущество клобазамы перед фенитоином у подростков и взрослых с нейроцистицеркозом [101].

В настоящее время для обоснования клинической практики требуется крупномасштабное рандомизированное контролируемое исследование, проводимое в течение длительного периода времени и включающее подгруппы с различными типами приступов.

Медикаменты на основе каннабиса. В научной литературе активно обсуждается возможность использования каннабиса, который не является АПМ, при лечении пациентов

с ФРЭ [182, 187, 274, 374]. Некоторые компоненты каннабиса (особенно каннабидиол) обладают антиприступным действием. В настоящее время для лечения эпилепсии используются 100% очищенный каннабидиол и обогащенные каннабидиолом экстракты каннабиса.

Большинство опрошенных в Канаде неврологов назначают каннабидиол для лечения пациентов с синдромом Драве (68%) и синдромом Леннокса–Гасто (64%) после трех и более неудачных попыток терапии. Почти 27% считают его подходящим для пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией, а 18% — для больных с фокальной эпилепсией. Ни один невролог не использует каннабис в качестве первой линии лечения [169].

Фармакорезистентные генетические эпилепсии являются кандидатами для применения каннабидиола (CBD). Так, эффективность каннабидиола отмечена у 21-летнего пациента с X-сцепленной умственной отсталостью типа 98 (OMIM#300912, ген KIAA2022) с длительным стажем неэффективного лечения большинством известных противоэпилептических препаратов в различных комбинациях и клиническим фенотипом синдрома Леннокса–Гасто. [246].

Синтетический каннабидиол может быть разумной альтернативой каннабидиолу растительного происхождения [254]. В настоящее время доказательная база в основном ограничивается каннабидиолом, и эти выводы не следует распространять на все продукты на основе каннабиса [181].

Основными препятствиями к использованию каннабиса являются недостаточная доказанность его эффективности, слабый контроль качества, трудность доступа к препарату, высокая стоимость [169, 183, 245]. Каннабис включен в список психотропных веществ, оборот которых в Российской Федерации ограничен.

Фенозановая кислота. Анализ многочисленных экспериментальных и клинических данных позволяет оценить роль окислительного стресса в патогенезе эпилепсии, в том числе в развитии фармакорезистентности [433].

Интенсификация процессов перекисного окисления липидов на фоне оксидативного стресса приводит к изменению структурной организации мембран (фосфолипидного состава, микровязкости и ионной проницаемости), нарушению функций мембраносвязанных ферментов и рецепторов, что приводит к развитию пароксизмальных нарушений и нарушений психических функций, снижающих качество жизни пациентов.

Длительный прием АПМ (особенно первого поколения) также может привести к увеличению образования свободных радикалов и окислительному повреждению нейронов, что проявляется нарушением функций высшей нервной деятельности, потерей эффективности применяемых АПМ или развитием функциональной толерантности к ним, развитием перекрестной толерантности к другим АПМ [433].

Таким образом, в составе комплексной терапии эпилепсии оправданно применение лекарственных средств, оказывающих антиоксидантное и нейропротективное действие, способствующих повышению жизнеспособности нейронов и нейрональной пластичности [435]. К таким средствам можно отнести фенозановую кислоту.

Фенозановая кислота — синтетический антиоксидант из группы пространственно-затрудненных фенолов. Механизм действия фенозановой кислоты обусловлен ее влиянием на интенсивность процессов перекисного окисления липидов клеточных мембран головного мозга. Корректируя показатели микровязкости липидной компоненты клеточной мембраны и регулируя активность аденилатциклазы и протеинкиназы С, фенозановая кислота нормализует процессы возбуждения в центральной нервной системе.

Фенозановая кислота обладает благоприятным профилем переносимости и эффективностью в режиме дополнительной терапии у пациентов с фокальными приступами с вторичной билатерализацией или без нее, в том числе и при развитии фармакорезистентности.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании на фоне добавления к базовой противозэпилептической

терапии фенозановой кислоты отмечалось снижение приступов на 50% или более от исходного уровня у 41% пациентов основной группы по сравнению с 16% в группе плацебо. Наиболее частыми нежелательными реакциями на фоне приема фенозановой кислоты были сонливость, сухость во рту и тошнота, проходящие самостоятельно без отмены препарата [436].

Перспективы медикаментозной терапии при фармакорезистентной эпилепсии. В настоящее время при разработке новейших АПМ используют три различных подхода [288].

При первом подходе проводится химическая и/или структурная модификации уже известных АПМ, позволяющая 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 гипервозбудимости. Например, потенциальными кандидатами на роль АПМ могут быть соединения, которые селективно ингибируют возбуждательную нейротрансмиссию либо активируют тормозные синапсы в головном мозге.

На сегодняшний день фармацевтическими компаниями уже разработаны следующие новейшие АПМ: валроцемид [valroceamide, VLR]; ганаксолон [ganaxolone, GNX]; караберсат [carabersat, CRB]; карисбамат [carisbamate, CBM]; лозигамон [losigamone, LSG]; ремацемид [remaceamide, RMC]; сафинамид [safinamide, SAF]; селетрацетам [seletracetam, SEL]; соретолд [soretolide, SRT]; флуорофелбамат (fluorofelbamate, FFBM); DP-вальпроевая кислота (DP-valproic acid, DP-VPA). Эти препараты продемонстрировали противоэпилептиче-

Глава 5. Лечение фармакорезистентной эпилепсии

скую активность в доклинических исследованиях и в настоящее время находятся на фазе клинических испытаний или близки к этому.

Появление новых данных о патофизиологических механизмах ФРЭ, например окислительном стрессе [84], изменении функций эндотелия [83], позволяет вносить коррективы в разработку перспективных препаратов.

Глава 6

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПРИ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

По определению ВОЗ, качество жизни (КЖ) — 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. КЖ — это степень комфортности человека как внутри себя, так и в рамках своего общества [414].

КЖ 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 [51].

В медицине оценивается качество жизни, связанное со здоровьем (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) [51].

В работе А.С. Котова, И.Г. Рудаковой, О.С. Морозовой (2011) было установлено, что *основными клиническими факторами*, влияющими на качество жизни пациентов, являются ранний дебют заболевания, длительность болезни, вид приступов, форма эпилепсии, резистентность, побочные эффекты от АПМ, наличие и выраженность сопутствующих тревожных и/или депрессивных расстройств, наличие коморбидных заболеваний; *основными демографическими и социальными факторами* — зрелый и пожилой возраст на момент обследования, незанятость, отсутствие детей, зависимость от помощи окружающих [51].

Согласно нашим данным, высокий уровень тревоги коррелировал с молодым возрастом и небольшой длительностью эпилепсии. Выраженность тревоги ($r = 0,7; p < 0,05$) и депрессии ($r = 0,63; p < 0,05$) достоверно ассоциировались с низким качеством жизни [47].

Также, согласно полученным нами данным, отсутствие значительного деформирующего влияния эпилепсии на развитие личности позволяет пациентам не иметь серьезных затруднений при межличностном общении. Основные проблемы возникают при взаимодействии с общественными структурами (обучение, трудоустройство). Также имеется диссонанс между объективным улучшением клинической картины в результате успешного лечения и субъективным незначительным улучшением качества жизни согласно мнению больных [85].

По мнению С.Ј. Baranowski и соавт. (2018), частота приступов является сильным предиктором КЖ, а коморбидность и депрессия являются умеренными предикторами [107].

КЖ у пациентов с ФРЭ статистически значимо ниже, чем у пациентов с эпилепсией без приступов [95, 349]. Депрессия, низкий уровень образования, безработица являются негативными факторами, влияющим на КЖ у пациентов с ФРЭ [95].

Согласно данным В. Silva и соавт. (2019), у пациентов с фокальной ФРЭ женский пол и расстройства настроения

были единственными факторами, статистически значимо ассоциированными с более низким уровнем HRQL, в то время как частота приступов не оказывала существенного влияния на HRQL. Авторы предполагают, что раннее всестороннее психиатрическое обследование и вмешательство могут способствовать улучшению HRQL у этих пациентов [361].

По мнению I. Cano-López и соавт. (2018), при разработке стратегии улучшения качества жизни пациентов с ФРЭ необходимо учитывать наличие у них тревожности, депрессии, слабой социальной поддержки, соматических симптомов [143].

В исследовании L. Ridsdale и соавт. (2017) депрессия, низкий уровень самообладания, тревога, чувство стигматизации, наличие в анамнезе сопутствующей медицинской и психиатрической патологии, низкая приверженность к медикаментозному лечению, большая частота приступов снижали КЖ у пациентов с ФРЭ [330].

Сочетание этих факторов с пожилым возрастом способствует прогрессированию снижения КЖ. Депрессия особенно тяжело протекает в пожилом возрасте, что требует проведения комбинированной терапии [16, 78]. Также с возрастом увеличивается вероятность возникновения коморбидной деменции [14, 15, 77].

Согласно данным G.N. Meldolesi и соавт. (2019), КЖ при височной эпилепсии может существенно зависеть от наличия и выраженности депрессивных симптомов и в меньшей степени тревожных симптомов [295].

По всей видимости, депрессия является одним из ведущих психологических факторов, снижающих КЖ у пациентов с ФРЭ [349].

Согласно данным А.В. Лебедевой с соавт. (2011), хирургическое лечение повышает КЖ у пациентов с ФРЭ, особенно при полном контроле приступов. У прооперированных пациентов, не имеющих приступов, более высокое КЖ, чем у пациентов с сохранявшимися приступами [66]. Современные АПМ, обладающие лучшей переносимостью, способствуют улучшению КЖ у пациентов с ФРЭ [55, 56].

Глава 7

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ

В настоящее время в России основными официальными документами, определяющими оказание медицинской помощи пациентам с эпилепсией, являются Приказ Министерства здравоохранения РФ от 22 декабря 2012 г. №1541н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при эпилепсии», Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2012 г. №1695н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при эпилепсии», Приказ Министерства здравоохранения РФ от 5 июля 2016 г. №468н «Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при судорогах, эпилепсии, эпилептическом статусе».

Но в этих документах не приведен алгоритм ведения пациентов с эпилепсией в общем и с фармакорезистентной эпилепсией в частности.

7.1. Определение ситуации взаимодействия с пациентом

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

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

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

Использование в ситуации «экспертизы» общепринятых тестов (QOLIE-31, HADS и т.д.), созданных для ситуации «оказания медицинской помощи», не имеющих так называемой «шкалы лжи», является некорректным.

7.2. Определение наличия или отсутствия эпилепсии

Определение наличия или отсутствия эпилепсии подобно первому шагу в длительном путешествии. В силу определенного консерватизма в медицине снять неправильно поставленный диагноз порой сложнее, чем его поставить. Необходимо сразу установить характер приступов у пациента — эпилептические или неэпилептические, имеется эпилепсия или нет. АПМ 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

АПМ. Теоретически возможны следующие варианты наличия патологии: имеется только эпилепсия; имеется псевдоэпилептическое пароксизмальное расстройство (ППР); имеется сочетание эпилепсии и ППР. При нераспознавании болезни возможны следующие негативные последствия.

- При наличии эпилепсии — не установили эпилепсию: безуспешно лечат якобы существующее ППР, патология нарастает, принимает необратимый характер, возникает ФРЭ.
- При наличии ППР — не установили ППР: безуспешно лечат якобы существующую эпилепсию различными комбинациями токсичных АПМ, создается впечатление о наличии ФРЭ.
- При одновременном наличии ППР и эпилепсии, распознав только одно из этих заболеваний, направляют всю мощь терапии на него, не получают положительного результата; создается впечатление о наличии ФРЭ.

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

7.3. Определение наличия негативных ятрогенных факторов

Основные негативные ятрогенные факторы:

- назначение лечения при отсутствии эпилепсии;
- лечение только эпилепсии при наличии коморбидных заболеваний;
- неправильный выбор препарата;
- неправильная доза препарата;
- неправильная титрация;
- иррациональная политерапия;
- нарушения регулярности лечения;
- отмена препарата с диагностическими или иными целями;
- замена оригинального препарата на дженерик;

- назначение гепатотоксичных АПМ пациенту с заболеванием печени;
- нерациональные методы немедикаментозной терапии;
- проведение оперативных вмешательств с применением наркоза.

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

7.4. Определение наличия негативных носорогенных факторов

Основные негативные носорогенные факторы можно разделить на следующие группы:

- факторы образа жизни (стресс, депривация сна, физическая активность, прием алкоголя, некомплаентность);
- определенные физиологические процессы у пациента (метаболические расстройства, гипервентиляция, высокая температура тела, гормональные нарушения, менструация, беременность и роды).

В понятие некомплаентности можно включить:

- прием нерекомендованного препарата;
- нарушения дозировки;
- нерегулярный прием препарата;
- неправильную дозу препарата;
- прекращение приема лекарств;
- замену оригинальных АПМ на аналоги;
- прием препаратов, снижающих порог возбудимости нервных клеток.

7.5. Определение предикторов наличия фармакорезистентной эпилепсии

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

Основными структурными предикторами наличия фармакорезистентной эпилепсии являются онкологические заболевания, пороки развития коры головного мозга, сосудистые мальформации, медиальный височный склероз.

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

Основными клиническими предикторами наличия фармакорезистентной эпилепсии являются:

- эпилепсия неизвестной этиологии;
- структурные повреждения головного мозга;
- отклонения в неврологическом статусе;
- процессуальный характер поражения головного мозга;
- эпилепсия, диагностированная до 12 лет;
- продолжительный период болезни;
- задержка развития;
- эпилептический статус в анамнезе;
- структурный эпилептический статус;
- определенные изменения на ЭЭГ (диффузная генерализованная эпилептиформная активность);
- аномальная ЭЭГ как с медленноволновыми, так и эпилептиформными разрядами;
- преобладание полиспайков;
- фокальное замедление на ЭЭГ;
- высокая частота приступов до начала и в процессе терапии;
- множественные типы приступов;

- генерализованные приступы;
- фокальные приступы с нарушением сознания;
- эпилепсия, не определенная как фокальная или генерализованная;
- аура у взрослых пациентов с генерализованными приступами;
- неэффективность начального адекватного АПМ;
- неудачи предшествующей терапии;
- выраженные побочные эффекты от АПМ;
- большое количество принимаемых АПМ.

При наличии комплекса клинических предикторов пациент должен направляться на высокотехнологичное обследование, позволяющее определить другие виды предикторов (генетические, морфологические, биомаркеры). Использование рутинных методов диагностики контрпродуктивно, так как они малоинформативны и не позволяют выработать тактику последующих инвазивных и неинвазивных немедикаментозных методов лечения.

7.6. Определение наличия обычного течения эпилепсии, фармакорезистентности или псевдофармакорезистентности

В настоящее время используется следующее консенсусное определение, разработанное в 2010 г. целевой группой ILAE: «Фармакорезистентная эпилепсия определяется как невозможность достижения стойкой ремиссии приступов при применении двух хорошо переносимых, правильно выбранных и назначенных в адекватных дозах антиэпилептических препаратов (в монотерапии или в комбинации)» [267].

Согласно данному определению, фармакорезистентность устанавливается только после безуспешного применения АПМ; таким образом заложена обязательность медикаментозного начала лечения, ожидание его результатов. Подразумевается отсутствие ятрогенных факторов (адекватность назначенной терапии). Однако из рассмотрения выпадает личность пациента. Больной может быть некомплаентным,

подвергать себя воздействию провокаторов приступов, аггравировать или симулировать приступы. Также не учитывается наличие выраженных побочных эффектов, которые даже при достижении ремиссии могут вынудить больного отказаться от приема АПМ.

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

7.7. Инструментальная диагностика при обычном течении эпилепсии и псевдофармакорезистентности

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

При наличии явной структурной патологии, требующей неотложного оперативного вмешательства по другим, помимо эпилепсии, показаниям (опухоли, мальформации, пороки развития коры головного мозга), необходимо не тратить время на безуспешное применение АПМ и сразу направлять пациента на прехирургическую высокотехнологичную диагностику. При отсутствии данной патологии пациенту проводится стандартная медикаментозная терапия. Если при применении двух хорошо переносимых, правильно выбранных и в адекватных дозах антиэпилептических препаратов (в монотерапии или в комбинации) не достигается стойкая ремиссия приступов, то предполагается наличие ФРЭ и пациент направляется в специализированный центр для проведения диагностики высокотехнологичными методами с целью определения возможности проведения лечения немедикаментозными методами, в том числе и хирургическими.

7.8. Инструментальная диагностика при фармакорезистентности

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

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

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

7.9. Инвазивные методы лечения

Инвазивными методами являются:

- резективное или функциональное хирургическое вмешательство;
- стимуляция глубоких структур головного мозга;
- стимуляция блуждающего нерва;
- кортикальная ответная стимуляция.

7.10. Неинвазивные методы лечения

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

Неинвазивными методами являются:

- транскраниальная магнитная стимуляция;
- транскраниальная электрическая стимуляция;
- чрескожная стимуляция вагуса;
- классическая кетогенная диета;

- кетогенная диета со среднепечечными триглицеридами;
- модифицированная диета Аткина;
- лечение с низким гликемическим индексом.

7.11. Медикаментозное лечение

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

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

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

7.12. Составление плана лечения

При подходе, учитывающем соотношение затраченных ресурсов и результат, практикующий врач должен построить алгоритм своих действий и пациента. На Западе это принято документировать (treatment plan), в России такая 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 для 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.

Преимуществом данного подхода к повышению эффективности лечения является следующее. Имеется конкретная программа лечения для врача и пациента. Снижается риск мошенничества, расточительства, злоупотреблений и потенциального причинения непреднамеренного вреда пациентам. Гарантируется, что все вовлеченные стороны имеют четкое представление о достигнутом прогрессе и долгосрочных целях. Облегчается простой и эффективный биллинг, так как все оказанные медицинские услуги документированы. Обеспечивается непрерывный уход, который учитывает 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.

7.13. Работа с управляемыми и неуправляемыми факторами

В пределах своих компетенций врач может повлиять прежде всего на клинические аспекты болезни и лишь опосредованно — на социальные, экономические, демографические и т.д. В свою очередь, в клинических факторах можно выделить потенциально управляемые и абсолютно неуправляемые. Например, к неуправляемым факторам относятся следующие: ранний дебют заболевания, имевшиеся в детстве фебриль-

ные приступы, длительность заболевания на момент первой консультации, пожилой возраст, вид приступов, форма эпилепсии. А вот с потенциально управляемыми — депрессией, тревожностью, аггравацией приступов, некомплаентностью, побочными эффектами, коморбидными заболеваниями — можно еще побороться.

При анализе влияния 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 определив удельный вес их составляющих, необходимо наметить оптимальные точки приложения и методы воздействия на них.

Управляемые факторы. Врачу целесообразно сосредоточить свое воздействие на следующие управляемые факторы.

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

Провокаторы приступов. Лучше перестраховаться и сообщить пациенту о большем количестве провокаторов приступов, чем ограничиться выдачей ему стандартного общеизвестного краткого списка. Например, больному необходимо санировать все хронические очаги инфекции (кариозные зубы, тонзиллит), которые при экстацербаии патологического процесса могут вызвать повышение температуры, прово-

цирующее приступы. Как это не странно звучит, но больной должен бояться нарушить режим не меньше, чем самих приступов.

Комплаентность пациентов. Эффективность лечения имеет с комплаентностью как прямую, так и обратную связь [43]. Неэффективность терапии вызывает у пациентов утрату веры в выздоровление, что способствует некомплаентности, приводящей к неэффективности лечения, замыкая порочный круг. В свою очередь, прекращение приступов вследствие успешного лечения порождает иллюзию выздоровления. Пациент прекращает принимать АПМ или принимает их нерегулярно, провоцируя появление новых приступов.

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

Информированность пациентов. Врачу с целью повышения эффективности лечения больше времени при общении с больным следует отводить не на расширение кругозора пациента в области эпилептологии, а на описание особенностей болезни; усиление мотивации; выстраивание иерархии приоритетов; выдачу конкретных рекомендаций, которым следует неукоснительно следовать; предупреждение о негативных последствиях при некомплаентности; личной ответственности за исход заболевания.

Побочные эффекты. 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 АПМ, вызывающие у него тяжелые побочные эффекты. Однако в данном случае существует реальная опасность «утяжеления» течения болезни, эффективно лечить которую будет намного сложнее.

Практически в такой ситуации врач может назначить АПМ 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 приема лекарств, обладающих epileptogenicной активностью.

Личности врача и пациента. С одной стороны, 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 целого врачебного коллектива. Однако некомплаентность пациента имеет и положительную сторону. Она нивелирует побочные эффекты при неправильно назначенном лечении. В условиях полной адекватности пациента одним из его усилий по повышению эффективности лечения является поиск высококвалифицированного врача и специализированного лечебного учреждения, а со стороны врача — активное профессиональное совершенствование.

Неуправляемые факторы 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 высокую комплаентность при работе с позитивными управляемыми факторами.

Негативные неуправляемые факторы: ранний дебют, высокая частота приступов в дебюте, epileptogenicные изменения на МРТ. Абсолютно неуправляемым является событие

в прошлом, его уже не изменить. 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 их появление в будущем.

Иногда какой-то фактор может выступать в нескольких ипостасях. Например, высокая частота приступов — это предиктор фармакорезистентности эпилепсии у взрослых [44] и в то же время один из показателей эффективности лечения. Целью терапии является снижение частоты приступов. Таким образом, врачу приходится бороться с тем, что обрекает его борьбу на малый успех.

Некоторые факторы могут быть негативными или индифферентными в зависимости от типа эпилептического синдрома, например аномальная фоновая активность на ЭЭГ, дебют эпилепсии в раннем возрасте и т.д. [44].

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

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

7.14. Оценка качества жизни

Опора на широко используемые субъективные опросники (QOLIE-31, HADS и т.д.), созданные для ситуации «оказания медицинской помощи», является некорректным, так как не позволяет объективно и комплексно оценить качество жизни больных эпилепсией. Критически надо относиться и к мнению других людей. Родственники обычно дают гипертрофированную оценку страданиям пациента — «синдром опекунов», а медработники завышают качество жизни —

Глава 7. Практические рекомендации по ведению пациентов

«синдром благодетеля». Необходимо учитывать, что имеется диссонанс между объективным улучшением клинической картины вследствие успешного лечения и субъективным незначительным улучшением качества жизни согласно мнению больных. Оценка качества жизни больных эпилепсией должна основываться на объективных и субъективных показателях из разных источников, а не базироваться только на субъективном мнении пациента.

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

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

...Власть читателя над книгой состоит в том, что он может ее закрыть. Власть же писателя заключается в том, что он может говорить, не боясь, что его перебьют.

Б. Данэм

Работая над этой монографией, авторы надеялись, что врачи, считающие своим призванием облегчение страданий больных, прочтут наш скромный труд. Страницы этой книги помогут epileptологам, использующим в своей практике медикаментозное лечение, ознакомиться с методами работы других специалистов. Узкая профилизация врачей таит в себе опасность сосредоточения на патологии отдельных органов и систем и заслоняет восприятие пациента в целом.

Нами предпринята попытка проследить результаты воздействия на больного с фармакорезистентной эпилепсией разнообразных факторов, дать характеристику тому, что способствует или мешает диагностике и лечению.

Поставив завершающую точку в рукописи, испытываешь искушение что-то доделать и переделать. Но книга получилась такая, какая есть, и авторам с этим жить. Отправляя ее путешествовать по просторам Интернета, а может быть даже по полкам библиотек и портфелям докторов, желаем ей стать зачитанной до дыр.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Авакян Г.Н., Айвазян С.О., Брутян А.Г., Волоков И.В. и соавт.* Редакционная статья. Рекомендации экспертного совета по нейрофизиологии российской противоэпилептической лиги по проведению рутинной ЭЭГ / Составители О.В. Беляев, Д.В. Самыгин // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016. Т. 8 (4). С. 99–108.
2. *Авакян Г.Н., Блинов Д.В., Алиханов А.А. и соавт.* Рекомендации Российской противоэпилептической лиги (РПЭЛ) по использованию магнитно-резонансной томографии в диагностике эпилепсии // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019. Т. 11 (3). С. 208–232.
3. *Авакян Г.Н.* Современная эпилептология. Проблемы и решения // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014. Т. 4. С. 46–49.
4. *Авакян Г.Н., Акименко М.А., Ананьева Н.И., Аничков А.Д., Бадалян О.Л. и др.* Эпилепсия. Коллективная монография / Под общ. ред. Н.Г. Незнанова. — СПб., 2010. 960 с.
5. *Авакян Г.Н., Бадалян О.Л., Бурд С.Г.* Новые возможности в лечении труднокурабельных эпилепсий // Медицинский вестник. 2007. № 37. С. 2.
6. *Авакян Г.Н., Бадалян О.Л., Бурд С.Г., Ридер Ф.К., Воронина Т.А., Неробкова Л.Н.* Спектральный и когерентный анализ пространственной организации биоэлектриче-

- ской активности головного мозга у больных эпилепсией до и после лечения // Нейродиагностика и высокие биомедицинские технологии. 2006. Т. 2. С. 91–96.
7. Авакян Г.Н., Белоусова Е.Д., Бурд С.Г., Власов П.Н. и соавт. Проблемы эпилептологии. ключевые приоритеты, задачи, вызовы и способы их решения // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019. Т. 11. № 4. С. 396–406.
 8. Авакян Г.Н., Блинов Д.В., Авакян Г.Г., Акарачкова Е.С., Бурд С.Г., Власов П.Н. и соавт. Ограничения использования вальпроевой кислоты у девочек и женщин: расширение противопоказаний в инструкции по медицинскому применению, основанное на данных реальной клинической практики // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019. Т. 11. № 2. С. 110–123.
 9. Айвазян С.О. Предхирургическое обследование детей с фармакорезистентной фокальной эпилепсией: учебное пособие. М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО, 2017. 94 с.
 10. Айвазян С.О. Хирургическое лечение эпилепсии у детей: показания, вопросы предхирургического обследования. М., 2017. 128 с.: ил.
 11. Артемова И.Ю., Бадалян О.Л., Богомазова М.Л., Журавлева И.М. и соавт. Опыт применения лакосамида при различных формах эпилепсии (результаты наблюдательного исследования в учреждениях амбулаторной сети городского здравоохранения г. Москвы) // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011. Т. 3. № 3. С. 15–20.
 12. Бадалян О.Л., Трепилец В.М., Трепилец С.В. Клинический опыт применения зонисамида при структурной фокальной эпилепсии у детей с детским церебральным параличом // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018. Т. 118. № 10–2. С. 90–97.
 13. Бобылова М.Ю., Мухин К.Ю. Возможности применения перампанела в лечении фармакорезистентных форм эпилепсии у детей // Русский журнал детской неврологии. 2017. Т. 12. № 4. С. 7–20.
 14. Боголепова А.Н. Современная концепция смешанной деменции // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. Т. 115. № 5. С. 120–126.

15. Боголепова А.Н. Модифицируемые факторы риска и современные подходы к терапии деменции // Медицинский совет. 2015. № 10. С. 28–33.
16. Боголепова А.Н., Коваленко Е.А., Махнович Е.В. Современные подходы к терапии тревожных расстройств у пациентов пожилого возраста // Медицинский совет. 2017. № 15. С. 60–64.
17. Бурд С.Г. Влияние лекарственной формы препарата на лечение эпилепсии // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013. Т. 5. № 2. С. 50.
18. Бурд С.Г. Роль топирамата в лечении эпилепсии // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2012. Т. 4. № 1. С. 34–39.
19. Бурд С.Г., Глухова Л.Ю., Бадалян О.Л. Изучение эффективности и безопасности моно- и комбинированной терапии эпилепсии окскарбазепином у взрослых // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. Т. 110. № 6. С. 66–69.
20. Бурд С.Г., Лебедева А.В., Рублева Ю.В., Миронов М.Б., Красильщикова Т.М. Существует ли универсальный препарат для лечения эпилепсии? // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2018. Т. 10. № 2. С. 95–104.
21. Бурд С.Г., Миронов М.Б., Гунченко М.М., Саржина М.Н. Перампанел в терапии резистентной эпилепсии в повседневной клинической практике у подростков // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016. Т. 8. № 4. С. 84.
22. Бурд С.Г., Миронов М.Б., Рублева Ю.В., Красильщикова Т.М. Инъекционные вальпроаты в лечении эпилептического статуса. Обзор литературы, клиническое наблюдение // Consilium Medicum. 2018. Т. 20. № 2. С. 124–127.
23. Власов П.Н. Новые возможности фармакотерапии пациента с рефрактерной эпилепсией // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016. Т. 8. № 4. С. 49.
24. Власов П.Н., Андреева О.В. Эффективность и переносимость лирики при фармакорезистентной эпилепсии у взрослых // Психиатрия и психофармакотерапия. 2010. Т. 12. № 3. С. 8–12.
25. Власов П.Н., Андреева О.В., Якунина А.В., Калинин В.А. Применение лирики (прегабалина) при фокальной фар-

- макорезистентной эпилепсии у взрослых // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. Т. 110. № 12. С. 53–59.
26. *Воронкова К.В., Никитин А.Э., Рудакова И.Г., Власов П.Н., Бурд С.Г., Лебедева А.В., Авакян Г.Н.* Современный выбор антиэпилептической терапии: этапы и рекомендации // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2018. Т. 10. № 2. С. 74–82.
27. *Воронкова К.В., Федин А.И., Никитин А.Э., Зуев А.А., Педяш Н.В., Бочаева Д.М.* Роль невролога в выборе тактики лечения эпилепсии: терапия и/или хирургия // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019. Т. 11. № 3. С. 286–292.
28. *Гнездицкий В.В., Захаров С.М., Корепина О.С., Кошурникова Е.Е.* Современные технологии длительного мониторинга ЭЭГ и полиграфических показателей в неврологической практике // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2009. Т. 3 (1). С. 25–34.
29. *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. Т. 9 (2). С. 30–40. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.2.030-040>.
30. *Гротта С.А., Киоса В.А., Хангану А.Т.* Особенности клинического полиморфизма острых эпилептических приступов. Клинико-телеметрическое видео-ЭЭГ исследование // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2010. Т. 2 (2). С. 6–9.
31. *Гусев Е.И., Гехт А.Б., Лебедева А.В.* Стандарты прехирургической оценки больных эпилепсией // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006. № 1. С. 34.
32. *Зейналова С.Р., Красноперов Е.Н., Пронина Е.В., Федин А.И.* Применение топамакса в качестве монотерапии эпилепсии в пожилом возрасте. Атмосфера // Нервные болезни. 2004. № 3. С. 33–36.
33. *Зенков Л.Р.* Лечение фармакорезистентных эпилепсий // РМЖ. 2001. № 7. С. 301.

34. *Зенков Л.Р., Притыко А.Г.* Фармакорезистентные эпилепсии. Руководство для врачей. М., 2003. 208 с.
35. *Калинин В.А., Громаковская М.А.* Мальформации коры головного мозга. Вторичные парциальные эпилепсии // J. of Siberian Medical Sciences. 2014. № 6.
36. *Карлов В.А.* Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: Руководство для врачей. Бином-Пресс, 2019. — 896 с.
37. *Карлов В.А., Авакян Г.Н., Калинин В.В., Воронина Т.А. и соавт.* Псевдофармакорезистентность эпилепсии — современное состояние. Проблемы и пути решения. Проект заключения совета экспертов // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014. Т. 6. № 4. С. 29–30.
38. *Карлов В.А., Власов П.Н.* Эффективность кеппры в составе комплексной терапии при фармакорезистентной эпилепсии у взрослых // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005. Т. 105. № 7. С. 38–44.
39. *Карлов В.А., Власов П.Н., Жидкова И.А., Киссин М.Я. и соавт.* Бриварацетам в лечении больных эпилепсией // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. Т. 117. № 9-2. С. 55–62.
40. *Карлов В.А., Власов П.Н., Фрейдкова Н.В.* Опыт применения топирамата в комплексной терапии фармакорезистентной эпилепсии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2003. Т. 103. № 7. С. 21–26.
41. *Копачев Д.Н., Шишкина Л.В., Быченко В.Г. и соавт.* Склероз гиппокампа: патогенез, клиника, диагностика, лечение // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2016. Т. 80 (4). С. 109–116. doi: 10.17116/neiro2016804109-116.
42. *Котов А.С., Толстова Н.В.* К вопросу об идиопатических генерализованных и криптогенных фокальных эпилепсиях у подростков и молодых взрослых // Неврологический журнал. 2012. Т. 1. С. 21–25.
43. *Котов А.С.* Комплаентность у больных эпилепсией // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. Т. 110 (11). С. 46–48.
44. *Котов А.С.* Предикторы фармакорезистентности эпилепсии у взрослых // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2012. Т. 6. №1. С. 25–31.

45. Котов А.С. Противозэпилептические препараты и аггравация приступов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. Т. 114 (11–2). С. 32–36.
46. Котов А.С. Течение и прогноз симптоматических и криптогенных парциальных эпилепсий у взрослых: Дисс. ... докт. мед. наук. 2010. 192 с.
47. Котов А.С. Тревога у страдающих эпилепсией пациентов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013. Т. 113 (4–2). С. 41–44.
48. Котов А.С. Эпилепсия и сон // Журнал неврологии и психиатрии. 2013. Т. 7. С. 4–10.
49. Котов А.С. Эпилепсия у злоупотребляющих алкоголем и наркотиками больных // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. Т. 115 (10). С. 85–88.
50. Котов А.С., Рудакова И.Г., Белова Ю.А. Предикторы эффективности лечения симптоматических и криптогенных парциальных эпилепсий у взрослых // Альманах клинической медицины. 2006. Т. XIII. С. 49–55.
51. Котов А.С., Рудакова И.Г., Морозова О.С. Факторы, снижающие общую оценку связанного со здоровьем качества жизни у больных эпилепсией // Неврол. журнал. 2011. Т. 16 (1). С. 10–14.
52. Котов А.С., Толстова Н.В. К вопросу об идиопатических генерализованных и криптогенных фокальных эпилепсиях у подростков и молодых взрослых // Неврологический журнал. 2012. Т. (1). С. 21–25.
53. Котов А.С., Толстова Н.В. Провокаторы приступов у взрослых больных с симптоматическими и криптогенными фокальными эпилепсиями // Клиническая неврология. 2010. № 1. С. 17–21.
54. Котов А.С., Фирсов К.В. Сбор анамнеза и осмотр у пациентов с эпилепсией. Клиническая лекция // РМЖ. Медицинское обозрение. 2019. Т. 7. С. 4–7.
55. Котов С.В., Рудакова И.Г., Котов А.С. Эпилепсия у взрослых. М.: Пульс., 2008. 332 с.
56. 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. Т. 3. С. 36.

57. Крылов В.В., Гехт А.Б., Григорьев А.Ю. и др. Хирургия эпилепсии / Под ред. В.В. Крылова. М., 2019.
58. Крылов В.В., Гехт А.Б., Лебедева А.В. и соавт. Хирургическое лечение пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии // В книге: Болезни мозга: от изучения механизмов к диагностике и лечению. М., 2018. С. 353–355.
59. Крылов В.В., Гехт А.Б., Трифонов И.С., Лебедева А.В. и соавт. Результаты хирургического лечения пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии // Нейрохирургия. 2017. № 1. С. 15–22.
60. Крылов В.В., Гехт А.Б., Трифонов И.С., Лебедева А.В., Каймовский И.Л. и соавт. Исходы хирургического лечения пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. Т. 116. № 9–2. С. 13–18.
61. Крылов В.В., Гехт А.Б., Трифонов И.С., Лебедева А.В. и соавт. Хирургическое лечение больных с магнитно-резонансно-негативными фармакорезистентными формами эпилепсии // Неврологический журнал. 2016. Т. 21. № 4. С. 213–218.
62. Крылов В.В., Гусев Е.И., Гехт А.Б., Трифонов И.С., Лебедева А.В., Каймовский И.Л. История развития хирургического лечения эпилепсии в российской федерации // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. Т. 116. № 9–2. С. 6–12.
63. Лебедев К.Э., Маматханов М.Р. Показания и общие принципы хирургического лечения эпилепсии (обзор) // Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2016. Т. (2). С. 66–78.
64. Лебедева А.В. Опыт хирургического лечения фармакорезистентных эпилепсий у взрослых пациентов в Москве // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006. № 1. С. 16.
65. Лебедева А.В., Бурд С.Г., Беляев О.В., Власов П.Н., Дорофеева М.Ю. и соавт. Российский опыт применения лакосамида (вимпат) при лечении пациентов с неконтролируемой фокальной эпилепсией // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. Т. 116. № 9–2. С. 74–81.

66. Лебедева А.В., Меликян Э.Г., Степаненко А.Ю., Хомутов В.Е., Гехт А.Б. Динамика качества жизни у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией при хирургических методах лечения // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2011. Т. 6. № 3. С. 67–70.
67. Лебедева А.В., Степаненко А.Ю., Митрохина Т.В., Гехт А.Б. Алгоритм прехирургического обследования больных эпилепсией. Альманах клинической медицины. 2005. № 8–3. С. 42–45.
68. Могилев А.Г. Значение интраоперационного электрофизиологического мониторинга при выборе тактики нейрохирургического лечения симптоматической эпилепсии // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. 2012. Т. (10). С. 159–66.
69. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Применение перампанела в лечении эпилепсии: обзор литературы и описание клинического случая // Русский журнал детской неврологии. 2016. Т. 11. № 2. С. 52–62.
70. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Бобылова М.Ю. и соавт. Эффективность и переносимость руфинамида в лечении эпилепсии (опыт Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки) // Русский журнал детской неврологии. 2018. Т. 13. № 2. С. 7–19.
71. Мухин К.Ю., Пылаева О.Н. Руфинамид (иновелон) в лечении синдрома Леннокса–Гастро (обзор литературы) // Русский журнал детской неврологии. 2018. Т. 13. № 2. С. 20–33.
72. Народова Е.А., Народов А.А., Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Строцкая И.Г. Современные подходы к нейрохирургическому лечению фармакорезистентной фокальной эпилепсии у взрослых // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018. Спецвыпуск 1. С. 81–88.
73. Петрухин А.С., Мухин К.Ю., Благодсконова Н.К., Алиханов А.А. Эпилептология детского возраста. М., 2000. 623 с.
74. Повереннова И.Е., Кузнецова Т.В. Фармакорезистентные эпилепсии, ассоциированные с кортикальными диспла-

- зиями // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013. 5(1S). С. 7–11.
75. *Пылаева О.А., Мухин К.Ю.* Эффективность и переносимость бриварацетама в лечении эпилепсии: обзор литературы и собственные данные // *Русский журнал детской неврологии*. 2018. Т. 13. № 3. С. 45–55.
76. *Рудакова И.Г., Белова Ю.А., Котов А.С.* Фармакорезистентная эпилепсия поддается лечению // *Вестник эпилептологии*. 2013. № 1. С. 3–7.
77. *Рудакова И.Г., Котов С.В., Котов А.С.* Возрастные аспекты эпилепсии у взрослых // *Нервные болезни*. 2007. № 4. С. 2–9.
78. *Руденко А.М., Котов А.С.* Депрессивные расстройства у больных эпилепсией. М., 2009. 35 с.
79. *Федин А.И.* Применение вальпроевой кислоты при эпилептическом статусе // *Нервные болезни*. 2011. № 3. С. 26–30.
80. *Федин А.И., Генералов В.О., Мишнякова Л.П.* Топирамат в лечении эпилепсии у взрослых // *Вестник эпилептологии*. 2006. № 1. С. 3.
81. *Федин А.И., Соловьева Э.Ю.* Применение топирамата в клинической практике // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010. Т. 110. № 11–2. С. 4–9.
82. *Федин А.И., Старых Е.В.* Комбинированная терапия противэпилептическими препаратами // *Атмосфера. Нервные болезни*. 2009. № 4. С. 37–40.
83. *Федин А.И., Старых Е.В., Баранова О.А., Чеканов А.В., Торшин Д.В.* Влияние эпилепсии в молодом возрасте на состояние сосудистого эндотелия // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2018. Т. 10. № 3. С. 14–18.
84. *Федин А.И., Старых Е.В., Торшин Д.В.* Окислительный стресс при эпилепсии // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019. Т. 119. № 1. С. 97–101.
85. *Фирсов К.В., Амирханян М.Г., Котов А.С.* Пациенты с резистентной фокальной эпилепсией: что влияет на качество жизни? // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2019. Т. 11 (3). С. 233–243. doi: 10.17749/2077-8333.2019.11.3.233-243.
86. *Халилов В.С., Холин А.А., Васильев И.Г., Решиков Д.А. и соавт.* Результаты хирургического лечения эпилепсии

- у детей с опухолями супратенториальной локализации // Детская больница. 2013. № 2 (52). С. 40–45.
87. *Хачатрян С.Г., Тунян Ю.С.* Дифференциальная диагностика ночных эпилептических и неэпилептических пароксизмальных феноменов у взрослых. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013. Т. 5 (3). С. 59–64.
88. *Холин А.А., Воронкова К.В., Петрухин А.С., Федин А.И.* Фокальные черты идиопатических генерализованных эпилепсий и «феномен вторичной фокализации» // MEDICINA RU Эпилепсия. 2010. № 2. С. 4–7.
89. *Холин А.А., Воронкова К.В., Пылаева О.А., Петрухин А.С.* Эффективность и безопасность внутривенного применения вальпроатов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. Т. 110. — С. 1–5.
90. *Холин А.А., Заваденко Н.Н., Ильина Е.С., Федонюк И.Д. и соавт.* Зависимость эффективности и безопасности топирамата от возраста пациентов и форм эпилепсии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013. Т. 113. № 4. Вып. 2. С. 45–51.
91. *Холин А.А., Заваденко Н.Н., Колпакчи Л.М. и соавт.* Ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия 4-го типа: особенности клинико-электроэнцефалографической эволюции и специфика терапии // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019. Т. 11. № 2. С. 164–174.
92. *Холин А.А., Ильина Е.С., Лемешко И.Д., Мухин К.Ю., Петрухин А.С.* Злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества. Опыт применения инъекционной формы конвулекса при младенческом эпилептическом статусе (наблюдение из практики) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. Т. 110. — С. 5–12.
93. *Abou-Khalil B., Ge Q., Desai R., Ryther R., Bazzyk A. et al.* Partial and generalized epilepsy with febrile seizures plus and a novel SCN1A mutation // Neurology. 2001. V. 57 (12). P. 2265–2272. doi: 10.1212/wnl.57.12.2265.
94. *Abou-Khalil B.W.* Is the Wada test necessary prior to epilepsy surgery? // Neurosciences (Riyadh). 2003. V. 8 (4). P. 214–217.

95. *Akdemir V., Sut N., Guldiken B.* Factors affecting the quality of life in drug-resistant epilepsy patients // *Acta Neurol. Belg.* 2016. V. 116 (4). P. 513–518. doi:10.1007/s13760-016-0622-5.
96. *Almoguera B., McGinnis E., Abrams D. et al.* eMERGE Epilepsy Research Group. Drug-resistant epilepsy classified by a phenotyping algorithm associates with NTRK2 // *Acta Neurol. Scand.* 2019. V. 140 (3). P. 169–176. doi: 10.1111/ane.13115. Epub 2019 Jun 20.
97. *Al-Shahi Salman R.* The outlook for adults with epileptic seizure(s) associated with cerebral cavernous malformations or arteriovenous malformations // *Epilepsia.* 2012. V. 53. Suppl 4. P. 34–42. doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03611.x.
98. *An S., Malhotra K., Dilley C., Han-Burgess E. et al.* Predicting drug-resistant epilepsy — A machine learning approach based on administrative claims data // *Epilepsy Behav.* 2018. V. 89. P. 118–125. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.10.013. Epub 2018 Nov 7.
99. *Andrade D.M.* Genetic basis in epilepsies caused by malformations of cortical development and in those with structurally normal brain // *Hum. Genet.* 2009. V. 126 (1). P. 173–193. doi:10.1007/s00439-009-0702-1.
100. *Araya-Quintanilla F., Celis-Rosati A., Rodriguez-Leiva C., Silva-Navarro C., Silva-Pinto Y., Toro-Jeria B.* Efectividad de la dieta cetogenica en niños con epilepsia refractaria: revision sistematica [Effectiveness of a ketogenic diet in children with refractory epilepsy: a systematic review] // *Rev. Neurol.* 2016. V. 62 (10). P. 439–448.
101. *Arya R., Giridharan N., Anand V., Garg S.K.* Clobazam monotherapy for focal or generalized seizures // *Cochrane Database Syst Rev.* 2018. V. 7 (7). CD009258. doi: 10.1002/14651858.CD009258.pub3.
102. *Asano E., Brown E.C., Juhász C.* How to establish causality in epilepsy surgery // *Brain Dev.* 2013. V. 35 (8). P. 706–720. doi:10.1016/j.braindev.2013.04.004.
103. *Assenza G., Campana C., Formica D. et al.* Efficacy of cathodal transcranial direct current stimulation in drug-resistant epilepsy: a proof of principle // *Annu. Int. Conf.*

- IEEE Eng. Med. Biol. Soc. 2014. P. 530–533. doi: 10.1109/EMBC.2014.6943645.
104. *Augustin K., Khabbush A., Williams S. et al.* Mechanisms of action for the medium-chain triglyceride ketogenic diet in neurological and metabolic disorders // *Lancet Neurol.* 2018. V. 17 (1). P. 84–93. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30408-8. Epub 2017 Dec 16.
 105. *Bae E.H., Schrader L.M., Machii K., Alonso-Alonso M. et al.* Safety and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy: a review of the literature // *Epilepsy Behav.* 2007. V. 10 (4). P. 521–528. doi: 10.1016/j.yebeh.2007.03.004. Epub 2007 May 9.
 106. *Ball T., Sharma M., White A.C., Neimat J.S.* Anterior Corpus Callosotomy Using Laser Interstitial Thermal Therapy for Refractory Epilepsy // *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 2018. V. 96 (6). P. 406–411. doi:10.1159/000495414.
 107. *Baranowski C.J.* The quality of life of older adults with epilepsy: A systematic review // *Seizure.* 2018. V. 60. P. 190–197. doi:10.1016/j.seizure.2018.06.002.
 108. *Barker A.T., Jalinous R., Freeston I.L.* Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex // *Lancet.* 1985. V. 1 (8437). P. 1106–1107. doi:10.1016/s0140-6736(85)92413-4.
 109. *Barkovich J.* Complication begets clarification in classification // *Brain.* 2013. V. 136 (Pt. 2). P. 368–373. doi: 10.1093/brain/awt001.
 110. *Bartolomei F., Gavaret M., Badier J.M., Marquis P., Chauvel P.* Explorations EEG et vidéo-EEG des epilepsies partielles pharmaco-résistantes [EEG and video-EEG explorations in refractory partial epilepsy] // *Rev. Neurol. (Paris).* 2004. V. 160. Spec № 1. 5S81–90. French.
 111. *Barzegar M., Afghan M., Tarmahi V. et al.* Ketogenic diet: overview, types, and possible anti-seizure mechanisms // *Nutr. Neurosci.* 2019. V. 26. P. 1–10. doi: 10.1080/1028415X.2019.1627769.
 112. *Bauer P.R., Reitsma J.B., Houweling B.M., Ferrier C.H., Ramsey N.F.* Can fMRI safely replace the Wada test for preoperative assessment of language lateralisation? A meta-analysis and systematic review // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2014. V. 85 (5). P. 581–588. doi:10.1136/jnnp-2013-305659.

113. *Bauer S., Baier H., Baumgartner C., Bohlmann K. et al.* Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (tVNS) for Treatment of Drug-Resistant Epilepsy: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial (cMPsE02) // *Brain Stimul.* 2016. V. 9 (3). P.356–363. doi: 10.1016/j.brs.2015.11.003. Epub 2016 Jan 20. PMID: 27033012.
114. *Baxendale S.* The Wada test // *Curr. Opin. Neurol.* 2009. V.22 (2). P. 185–189. doi:10.1097/WCO.0b013e328328f32e.
115. *Bayer A.D., Blum A.S., Asaad W.F., Roth J., Toms S.A., Deck G.M.* Fighting Fire with Fire: Surgical Options for Patients with Drug-Resistant Epilepsy // *R. I. Med. J.* (2013). 2018. V. 101(2). P. 37–40. PMID: 29490324.
116. *Beier A.D., Rutka J.T.* Hemispherectomy: historical review and recent technical advances // *Neurosurg. Focus.* 2013. V. 34 (6). P. E11. doi:10.3171/2013.3.FOCUS1341.
117. *Benbadis S., Comair Y.* La lobectomie temporale: indications et rôle dans la chirurgie de l'épilepsie [Temporal lobectomy: indications and role in the surgery of epilepsy] // *Rev. Med. Interne.* 1995. V. 16 (8). P. 626–635. doi:10.1016/0248-8663(96)80764-8.
118. *Benbadis S.R., Geller E., Ryvlin P. et al.* Putting it all together: Options for intractable epilepsy: An updated algorithm on the use of epilepsy surgery and neurostimulation // *Epilepsy Behav.* 2018. V. 88. P. 33–38. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.05.030. Epub 2018 Sep 18. PMID: 30241957.
119. *Benbadis S.R.* What can EEG-video monitoring do for you and your patients? // *J. Fla. Med. Assoc.* 1997. V. 84 (5). P. 320–322. PMID: 9260437.
120. *Beniczky S., Trinka E.* Editorial: Source Imaging in Drug Resistant Epilepsy — Current Evidence and Practice // *Front Neurol.* 2020. V. 11. P. 56. Published 2020 Feb 11. doi:10.3389/fneur.2020.00056.
121. *Bergey G.K., Morrell M.J., Mizrahi E.M., Goldman A. et al.* Long-term treatment with responsive brain stimulation in adults with refractory partial seizures // *Neurology.* 2015. V. 84 (8). P. 810–817. doi: 10.1212/WNL.0000000000001280. Epub 2015 Jan 23. PMID: 25616485; PMCID: PMC4339127.

122. *Bernasconi A., Cendes F., Theodore W.H., Gill R.S. et al.* Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: A consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force // *Epilepsia*. 2019. V. 60 (6). P. 1054–1068. doi: 10.1111/epi.15612. Epub 2019 May 28. PMID: 31135062.
123. *Bernasconi A., Cendes F., Theodore W.H., Gill R.S. et al.* Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: A consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force // *Epilepsia*. 2019. V. 60 (6). P. 1054–1068. doi: 10.1111/epi.15612. Epub 2019 May 28.
124. *Bikson M., Grossman P., Thomas C., Zannou A.L. et al.* Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016 // *Brain Stimul.* 2016. V. 9 (5). P. 41–661. doi: 10.1016/j.brs.2016.06.004. Epub 2016 Jun 15. PMID: 27372845; PMCID: PMC5007190.
125. *Blumcke I., Spreafico R., Haaker G., Coras R. et al. EEBB Consortium.* Histopathological Findings in Brain Tissue Obtained during Epilepsy Surgery // *N. Engl. J. Med.* 2017. V. 377 (17). P. 1648–1656. doi: 10.1056/NEJMoa1703784. PMID:29069555.
126. *Blümcke I., Thom M., Aronica E., Armstrong D.D. et al.* International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods // *Epilepsia*. 2013. V. 54 (7). P. 1315–1329. doi: 10.1111/epi.12220. Epub 2013 May 20. PMID: 23692496.
127. *Blumer D., Davies K., Alexander A., Morgan S.* Major Psychiatric Disorders Subsequent to Treating Epilepsy by Vagus Nerve Stimulation // *Epilepsy Behav.* 2001. V. 2 (5). P. 466–472. doi:10.1006/ebeh.2001.0249.
128. *Blumer D., Montouris G., Hermann B.* Psychiatric morbidity in seizure patients on a neurodiagnostic monitoring unit // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1995. V. 7 (4). P. 445–456. doi: 10.1176/jnp.7.4.445. PMID: 8555747.
129. *Boerwinkle V.L., Mirea L., Gaillard W.D. et al.* Resting-state functional MRI connectivity impact on epilepsy sur-

- gery plan and surgical candidacy: prospective clinical work // *J. Neurosurg. Pediatr.* 2020. Mar 20. P. 1–8. doi: 10.3171/2020.1.PEDS19695. Epub ahead of print. PMID: 32197251.
130. *Bohm P., McKay J., Lucas J., Sabsevitz D., Feyissa A.M. et al.* Wada testing and fMRI in a polyglot evaluated for epilepsy surgery // *Epileptic Disord.* 2020. V. 22 (2). P. 207–213. doi: 10.1684/epd.2020.1145. PMID: 32301728.
131. *Borggraefe I., Tacke M., Gerstl L., Leiz S. et al.* Epilepsy surgery in the first months of life: a large type IIb focal cortical dysplasia causing neonatal drug-resistant epilepsy // *Epileptic Disord.* 2019. V. 21 (1). P. 122–127. doi: 10.1684/epd.2019.1037. PMID: 30782583.
132. *Boschiero M.N., Camporeze B., Santos J.S.D., Costa L.B.D., Bonafé G.A. et al.* The single nucleotide variant n.60G>C in the microRNA-146a associated with susceptibility to drug-resistant epilepsy // *Epilepsy Res.* 2020. V. 162. P. 106–305. doi: 10.1016/j.eplesyres.2020.106305.
133. *Bouwens van der Vlis T.A.M., Schijns O.E.M.G., Schaper F.L.W.V.J., Hoogland G. et al.* Deep brain stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for drug-resistant epilepsy // *Neurosurg Rev.* 2019. V. 42 (2). P. 287–296. doi: 10.1007/s10143-017-0941-x. Epub 2018 Jan 6. PMID: 29306976; PMCID: PMC6502776.
134. *Bresnahan R., Atim-Oluk M., Marson A.G.* Oxcarbazepine add-on for drug-resistant focal epilepsy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020. V. 3. CD012433. doi:10.1002/14651858.CD012433.pub2.
135. *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. V. 10 (10). CD004154. doi: 10.1002/14651858.CD004154.pub5. Epub ahead of print. PMID: 31638272; PMCID: PMC6804215.
136. *Bresnahan R., Panebianco M., Marson A.G.* Brivaracetam add-on therapy for drug-resistant epilepsy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019. V. 3 (3). CD011501. doi: 10.1002/14651858.CD011501.pub2. PMID: 30920649; PMCID: PMC6437881.

137. *Bresnahan R., Panebianco M., Marson A.G.* Lamotrigine add-on therapy for drug-resistant generalised tonic-clonic seizures // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020. V. 7 (7). CD007783. doi: 10.1002/14651858.CD007783.pub3. PMID: 32609387; PMCID: PMC7387132.
138. *Brigo F., Lattanzi S., Igwe S.C., Behzadifar M., Bragazzi N.L.* Zonisamide add-on therapy for focal epilepsy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018. V. 10 (10). CD001416. doi: 10.1002/14651858.CD001416.pub4. Update in: *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020. V. 7. CD001416. PMID: 30335200; PMCID: PMC6517010.
139. *Brodie M., Schachter S.* Fast Facts — Epilepsy. Oxford: Health Press Limited, 2001. P. 82.
140. *Brogna C., Gil Robles S., Duffau H.* Brain tumors and epilepsy // *Expert Rev. Neurother.* 2008. V. 8 (6). P. 941–955. doi:10.1586/14737175.8.6.941.
141. *Bromfield E.B.* Epilepsy in patients with brain tumors and other cancers // *Rev. Neurol. Dis.* 2004. 1 Suppl 1. S27–33. PMID: 16400292.
142. *Burgess R.C.* Design and evolution of a system for long-term electroencephalographic and video monitoring of epilepsy patients // *Methods.* 2001. V. 25 (2). P. 231–248. doi:10.1006/meth.2001.1237.
143. *Cano-López I., Hampel K.G., Garcés M., Villanueva V., González-Bono E.* Quality of life in drug-resistant epilepsy: relationships with negative affectivity, memory, somatic symptoms and social support // *J. Psychosom. Res.* 2018. V. 114. P. 31–37. doi:10.1016/j.jpsychores.2018.09.001.
144. *Cárdenas-Rodríguez N., Carmona-Aparicio L., Pérez-Lozano D.L., Ortega-Cuellar D., Gómez-Manzo S., Ignacio-Mejía I.* Genetic variations associated with pharmacoresistant epilepsy (Review) // *Mol. Med. Rep.* 2020. V. 21 (4). P. 1685–1701. doi: 10.3892/mmr.2020.10999. Epub 2020 Feb 24. PMID: 32319641; PMCID: PMC7057824.
145. *Carmichael K., Pulman J., Lakhan S.E., Parikh P., Marson A.G.* Zonisamide add-on for drug-resistant partial epilepsy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. V. 12. CD001416. doi:

- 10.1002/14651858.CD001416.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018. V. 10. CD001416. PMID: 24353187.
146. *Carrette S., Boon P., Dekeyser C. et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory epilepsy // *Expert. Rev. Neurother.* 2016. V. 16 (9). P. 1093–1110. doi: 10.1080/14737175.2016.1197119. Epub 2016 Jun 30. PMID: 27254399.
147. *Carrette S., Boon P., Vonck K.* A prestimulation evaluation protocol for patients with drug resistant epilepsy // *Seizure.* 2017. V. 44. P. 137–142. doi:10.1016/j.seizure.2016.10.027.
148. *Cendes F., Theodore W.H., Brinkmann B.H., Sulc V., Cascino G.D.* Neuroimaging of epilepsy // *Handb. Clin. Neurol.* 2016. V. 136. P. 985–1014. doi: 10.1016/B978-0-444-53486-6.00051-X. Review.
149. *Chadwick D.W., Marson A.G.* Zonisamide add-on for drug-resistant partial epilepsy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. V. 4. CD001416. doi: 10.1002/14651858.CD001416.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. V. 12. CD001416. PMID: 16235282.
150. *Chang X.C., Yuan H., Wang Y., Xu H.Q., Hong W.K., Zheng R.Y.* Eslicarbazepine acetate add-on for drug-resistant partial epilepsy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017. V. 10(10). CD008907. Published 2017 Oct 25. doi:10.1002/14651858.CD008907.pub3.
151. *Chauvel P., Gonzalez-Martinez J., Bulacio J.* Presurgical intracranial investigations in epilepsy surgery // *Handb. Clin. Neurol.* 2019. V. 161. P. 45–71. doi:10.1016/B978-0-444-64142-7.00040-0.
152. *Chen R., Spencer D.C., Weston J., Nolan S.J.* Transcranial magnetic stimulation for the treatment of epilepsy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016. V. (8). CD011025. doi: 10.1002/14651858.CD011025.pub2. PMID: 27513825.
153. *Chen S., Guan Y., Liu C., Du X., Zhang Y., Chen S., Wang J., Li T., Luan G.* Treatment for patients with recurrent intractable epilepsy after primary hemispherectomy // *Epilepsy Res.* 2018. V. 139. P. 137–142. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2017.11.021. Epub 2017 Dec 5. PMID: 29247822.
154. *Choi J., Kim S.Y., Kim H., Lim B.C. et al.* Serum α -synuclein and IL-1 β are increased and correlated with measures of

- disease severity in children with epilepsy: potential prognostic biomarkers? // *BMC Neurol.* 2020. V. 20 (1). P. 85. doi: 10.1186/s12883-020-01662-y. PMID: 32151248; PMCID: PMC7061464.
155. *Cohen D.* Magnetoencephalography: evidence of magnetic fields produced by alpha-rhythm currents // *Science.* 1968. V. 161 (3843). P. 784–786. doi:10.1126/science.161.3843.784.
156. *Conte F., Van Paesschen W., Legros B., Depondt C.* The Epilepsy Surgery Grading Scale: Validation in an independent population with drug-resistant focal epilepsy // *Epilepsia.* 2019. V. 60 (8). P. e78–e82. doi:10.1111/epi.16096.
157. *Cooper Y.A., Pianka S.T., Alotaibi N.M. et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of drug-resistant epilepsy: A systematic review and individual participant data meta-analysis of real-world evidence // *Epilepsia Open.* 2017. V. 3 (1). P. 55–65. doi: 10.1002/epi4.12092. PMID: 29588988; PMCID: PMC5839309.
158. *Cossu M., Cardinale F., Castana L., Citterio A. et al.* Stereo-electroencephalography in the presurgical evaluation of focal epilepsy: a retrospective analysis of 215 procedures // *Neurosurgery.* 2005. V. 57 (4). P. 706–718; discussion 706-18. PMID: 16239883.
159. *Cossu M., Cardinale F., Castana L., Nobili L., Sartori I., Lo Russo G.* Stereo-EEG in children // *Childs. Nerv. Syst.* 2006. V. 22 (8). P. 766–778. doi:10.1007/s00381-006-0127-2.
160. *Crino P.B.* Malformations of cortical development: molecular pathogenesis and experimental strategies // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2004. V. 548 P. 175–191. doi:10.1007/978-1-4757-6376-8_13.
161. *Cross J.H., Jayakar P., Nordli D., Delalande O., Duchowny M. et al.; International League against Epilepsy, Subcommittee for Paediatric Epilepsy Surgery; Commissions of Neurosurgery and Paediatrics.* Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the Subcommittee for Pediatric Epilepsy Surgery // *Epilepsia.* 2006. V. 47 (6). P. 952–959. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00569.x. PMID: 16822241.
162. *Çubukçu D., Güzel O., Arslan N.* Effect of Ketogenic Diet on Motor Functions and Daily Living Activities of Chil-

- dren With Multidrug-Resistant Epilepsy: A Prospective Study // *J. Child Neurol.* 2018. V. 33 (11). P. 718–723. doi:10.1177/0883073818786558.
163. *Cukiert A., Lehtimäki K.* Deep brain stimulation targeting in refractory epilepsy // *Epilepsia.* 2017. V. 58. Suppl 1. P. 80–84. doi:10.1111/epi.13686.
164. *Dammann P., Schaller C., Sure U.* Should we resect peri-lesional hemosiderin deposits when performing lesionectomy in patients with cavernoma-related epilepsy (CRE)? // *Neurosurg. Rev.* 2017. V. 40 (1). P. 39–43. doi:10.1007/s10143-016-0797-5.
165. *de Francisco J., Fernández S., Carreño M. et al.* La hemisferectomía funcional también es eficaz en pacientes adultos con epilepsia catastrófica [Successful functional hemispherectomy in adult patients with refractory epilepsy] // *Neurología.* 2009. V. 24 (1). P. 9–14. Spanish. PMID: 19003551.
166. *de Greef B.T., Schreuder F.H., Vlooswijk M.C., Schreuder A.H. et al.* Early seizures after intracerebral hemorrhage predict drug-resistant epilepsy // *J. Neurol.* 2015. V. 262 (3). P. 541–546. doi: 10.1007/s00415-014-7592-4. Epub 2014 Dec 5. PMID: 25476693.
167. *de Souza Neves G., Dos Santos Lunardi M., Papini Gabiatti M. et al.* Cardiometabolic risk and effectiveness of the modified Atkins Ketogenic Diet for adult patients with pharmaco-resistant epilepsies in a middle-income country // *Epilepsy Res.* 2020. V. 160. P. 106–280. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2020.106280. Epub 2020 Jan 16. PMID: 32006787.
168. *de Tisi J., Bell G.S., Peacock J.L., McEvoy A.W. et al.* The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study // *Lancet.* 2011. V. 378 (9800). P. 1388–1395. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60890-8. PMID: 22000136.
169. *DeGasperis S.M., Webster R., Pohl D.* Cannabis Treatment in Children with Epilepsy: Practices of Canadian Neurologists // *Can. J. Neurol. Sci.* 2020. V. 47 (4). P. 511–518. doi:10.1017/cjn.2020.50.
170. *Derek K. Jones.* Diffusion MRI. Oxford University Press, 2010-11-04. 784 p.

171. *Dibué-Adjei M., Brigo F., Yamamoto T., Vonck K., Trinka E.* Vagus nerve stimulation in refractory and super-refractory status epilepticus — A systematic review // *Brain Stimul.* 2019. V. 12 (5). P. 1101–1110. doi: 10.1016/j.brs.2019.05.011. Epub 2019 May 14. PMID: 31126871.
172. *Dixit A.B., Banerjee J., Srivastava A., Tripathi M. et al.* RNA-seq analysis of hippocampal tissues reveals novel candidate genes for drug refractory epilepsy in patients with MTLE-HS // *Genomics.* 2016. V. 107 (5). P. 178–188. doi: 10.1016/j.ygeno.2016.04.001. Epub 2016 Apr 14. PMID: 27094248.
173. *Dixit A.B., Tripathi M., Chandra P.S., Banerjee J.* Molecular biomarkers in drug-resistant epilepsy: Facts & possibilities // *Int. J. Surg.* 2016. V. 36 (Pt B). P. 483–491. doi: 10.1016/j.ijssu.2015.08.029. Epub 2015 Aug 22. PMID: 26306771.
174. *Dressler A., Häfele C., Giordano V. et al.* The Ketogenic Diet Including Breast Milk for Treatment of Infants with Severe Childhood Epilepsy: Feasibility, Safety, and Effectiveness // *Breastfeed Med.* 2020. V. 15 (2). P. 72–78. doi: 10.1089/bfm.2019.0190. Epub 2019 Nov 26. PMID: 31770024.
175. *Duc Lien N., Tuan D.A., Vu Hung C., Lepard J.R., Rocque B.G.* Corpus callosotomy for treatment of drug-resistant epilepsy: a review of 16 pediatric cases in northern Vietnam // *J. Neurosurg. Pediatr.* 2020. V. 28. P. 1–6. doi: 10.3171/2019.12.PEDS19638. Epub ahead of print. PMID: 32109876.
176. *Dugan P., Carlson C., Jetté N., Wiebe S. et al.* Derivation and initial validation of a surgical grading scale for the preliminary evaluation of adult patients with drug-resistant focal epilepsy // *Epilepsia.* 2017. V. 58 (5). P. 792–800. doi: 10.1111/epi.13730. Epub 2017 Apr 4. PMID: 28378422.
177. *Duncan J.S.* Brain imaging in epilepsy // *Pract. Neurol.* 2019. V. 19 (5). P. 438–443. doi:10.1136/practneurol-2018-002180.
178. *Dupont S.* Epilepsie et tumeurs cérébrales [Epilepsy and brain tumors] // *Rev. Neurol. (Paris).* 2008. V. 164 (6–7). P. 517–522. doi:10.1016/j.neurol.2008.03.016.
179. *Dym R.J., Burns J., Freeman K., Lipton M.L.* Is functional MR imaging assessment of hemispheric language dominance as good as the Wada test?: a meta-analysis // *Radiology.* 2011. V. 261 (2). P. 446–455. doi:10.1148/radiol.11101344.

180. *Edelvik A., Olsson I.B., Hallbook T., Malmgren K.* Hälften är långsiktigt fria från anfall efter epilepsikirurgi — Personer med läkemedelsresistent epilepsi bör remitteras till regionala epilepsiteam [50 percent of patients who had epilepsy surgery are seizure-free] // *Lakartidningen*. 2018. V. 115. E49R. Swedish. PMID: 29786811.
181. *Elliott J., DeJean D., Clifford T., Coyle D. et al.* Cannabis-based products for pediatric epilepsy: A systematic review // *Epilepsia*. 2019. V. 60 (1). P. 6–19. doi: 10.1111/epi.14608. Epub 2018 Dec 4. PMID: 30515765.
182. *Elliott J., DeJean D., Potter B.K., Coyle D. et al.* Neurologists' perspectives on medical cannabis for pediatric drug-resistant epilepsy in Canada: A qualitative interview study // *Seizure*. 2020. V. 78. P. 118–126. doi: 10.1016/j.seizure.2020.04.002. Epub 2020 Apr 18. PMID: 32361185.
183. *Elliott J., McCoy B., Clifford T., Potter B.K. et al.* Cost-effectiveness of cannabinoids for pediatric drug-resistant epilepsy: protocol for a systematic review of economic evaluations // *Syst. Rev.* 2019. V. 8 (1). P. 75. doi: 10.1186/s13643-019-0990-z. PMID: 30917869; PMCID: PMC6436234.
184. *Ellrich J.* Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation // *J. Clin. Neurophysiol.* 2019. V. 36 (6). P. 437–442. doi:10.1097/WNP.0000000000000576.
185. *El-Rashidy O.F., Youssef M.M., Elgendy Y.G., Mohsen M.A. et al.* Selenium and antioxidant levels in children with intractable epilepsy receiving ketogenic diet // *Acta Neurol. Belg.* 2020. V. 120 (2). P. 375–380. doi: 10.1007/s13760-020-01310-9. Epub 2020 Feb 27. PMID: 32107714.
186. *Engel J. Jr., McDermott M.P., Wiebe S., Langfitt J.T., Stern J.M. et al.; Early Randomized Surgical Epilepsy Trial (ERSET) Study Group.* Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial // *JAMA*. 2012. V. 307 (9). P. 922–930. doi: 10.1001/jama.2012.220. PMID: 22396514; PMCID: PMC4821633.
187. *Espinosa-Jovel C.* Cannabinoids in epilepsy: Clinical efficacy and pharmacological considerations // *Neurologia*. 2020. V. 18. S0213-4853(20)30040-2. English, Spanish. doi:

- 10.1016/j.nrl.2020.02.005. Epub ahead of print. PMID: 32317123.
188. *Fasulo L., Semprino M., Caraballo R.* El equipo multidisciplinario en la aplicación clínica de la dieta cetogénica [Multidisciplinary teamwork in the clinical application of the ketogenic diet] // *Medicina (B Aires)*. 2019. V. 79 (3). P. 225–231.
 189. *Fechner A., Hubert K., Jahnke K. et al.* Treatment of refractory and superrefractory status epilepticus with topiramate: A cohort study of 106 patients and a review of the literature // *Epilepsia*. 2019. V. 60 (12). P. 2448–2458. doi: 10.1111/epi.16382. Epub 2019 Nov 11. PMID: 31713232.
 190. *Finet P., Grandin C., Vaz G., Van Rijckevorsel K., Raftopoulos C.* Multiple subpial transections and magnetic resonance imaging // *Neurochirurgie*. 2017. V. 63 (6). P. 449–452. doi:10.1016/j.neuchi.2017.08.002.
 191. *Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A. et al.* ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy // *Epilepsia*. 2014. V. 55 (4). P. 475–482. doi: 10.1111/epi.12550. Epub 2014 Apr 14. PMID: 24730690.
 192. *Foroozan R.* Vigabatrin: Lessons Learned From the United States Experience // *J. Neuroophthalmol.* 2018. V. 38 (4). P. 442–450. doi:10.1097/WNO.0000000000000609.
 193. *Fu K., Zhou D., Tang X., Chen L.* Clonazepam needs to be taken care for refractory epilepsy: a rare case and review // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2015. V. 27 (2). e143–e145. doi:10.1176/appi.neuropsych.13120361.
 194. *Fu P., Wei L., Zhang F., Gao J., Jing J., Wu W., Liu H.* Added Value of NeuroGam Software Analysis in Single Photon Emission Computed Tomography Localization Diagnosis of Epilepsy in Interictal Stage // *Med. Sci. Monit.* 2018. V. 24. P. 1494–1501. doi: 10.12659/msm.908437. PMID: 29531211; PMCID: PMC5861764.
 195. *Geller E.B., Skarpaas T.L., Gross R.E. et al.* Brain-responsive neurostimulation in patients with medically intractable mesial temporal lobe epilepsy // *Epilepsia*. 2017. V. 58 (6). P. 994–1004. doi: 10.1111/epi.13740. Epub 2017 Apr 11. PMID: 28398014.

196. *Geller E.B.* Responsive neurostimulation: Review of clinical trials and insights into focal epilepsy // *Epilepsy Behav.* 2018. V. 88. S. 11–20. doi:10.1016/j.yebeh.2018.06.042.
197. *George M.S., Nahas Z., Kozol F.A., Li X. et al.* Mechanisms and the current state of transcranial magnetic stimulation // *CNS Spectr.* 2003. V. 8 (7). P. 496–514. doi: 10.1017/s1092852900018976. PMID: 12894031.
198. *Ghaffari-Rafi A., Leon-Rojas J.* Investigatory pathway and principles of patient selection for epilepsy surgery candidates: a systematic review // *BMC Neurol.* 2020. V. 20 (1). P. 100. Published 2020 Mar 17. doi:10.1186/s12883-020-01680-w.
199. *Ghareeb F., Duffau H.* Intractable epilepsy in paralimbic Word Health Organization Grade II gliomas: should the hippocampus be resected when not invaded by the tumor? // *J. Neurosurg.* 2012. V. 116 (6). P. 1226–1234. doi: 10.3171/2012.1.JNS11212.
200. *Gigliotti M.J., Mao G., Dupré D.A., Wilberger J.* Vagal Nerve Stimulation: Indications for Revision in Adult Refractory Epilepsy // *World Neurosurg.* 2018. V. 120. e1047–e1053. doi:10.1016/j.wneu.2018.09.008.
201. *Gomez-Ibañez A., McLachlan R.S., Mirsattari S.M., Diosy D.C., Burneo J.G.* Prognostic factors in patients with refractory idiopathic generalized epilepsy // *Epilepsy Res.* 2017. V. 130. P. 69–73. doi:10.1016/j.eplesyres.2017.01.011.
202. *Goodwin E., Kandler R.H., Alix J.J.* The value of home video with ambulatory EEG: a prospective service review // *Seizure.* 2014. V. 23 (6). P. 480–482. doi:10.1016/j.seizure.2014.02.008.
203. *Gooneratne I.K., Green A.L., Dugan P., Sen A. et al.* Comparing neurostimulation technologies in refractory focal-onset epilepsy // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2016. V. 87 (11). P. 1174–1182. doi: 10.1136/jnnp-2016-313297. Epub 2016 Aug 11. PMID: 27516384.
204. *Griessenauer C.J., Salam S., Hendrix P., Patel D.M. et al.* Hemispherectomy for treatment of refractory epilepsy in the pediatric age group: a systematic review // *J. Neurosurg. Pediatr.* 2015. V. 15 (1). P. 34–44. doi: 10.3171/2014.10.PEDS14155. PMID: 25380174.

205. *Grocott O.R., Herrington K.S., Pfeifer H.H., Thiele E.A., Thibert R.L.* Low glycemic index treatment for seizure control in Angelman syndrome: A case series from the Center for Dietary Therapy of Epilepsy at the Massachusetts General Hospital // *Epilepsy Behav.* 2017. V. 68. P. 45–50. doi:10.1016/j.yebeh.2016.12.018.
206. *Gschwind M., Seeck M.* Transcranial direct-current stimulation as treatment in epilepsy. // *Expert Rev. Neurother.* 2016. V. 16 (12). P. 1427–1441. doi:10.1080/14737175.2016.1209410.
207. *Guerrini R., Sicca F., Parmeggiani L.* Epilepsy and malformations of the cerebral cortex // *Epileptic Disord.* 2003. V. 5. Suppl 2. S. 9–26. PMID: 14617417.
208. *Gulati S.* Dietary Therapies: Emerging Paradigms in Therapy of Drug Resistant Epilepsy in Children : Based on 6th Dr. I. C. Verma Excellence in Research Award Oration // *Indian J. Pediatr.* 2018. V. 85 (11). P. 1000–1005. doi:10.1007/s12098-018-2779-9.
209. *Guo W., Koo B.B., Kim J.H., Bhadelia R.A. et al.* Defining the optimal target for anterior thalamic deep brain stimulation in patients with drug-refractory epilepsy // *J. Neurosurg.* 2020. P. 1–10. doi: 10.3171/2020.2.JNS193226. Epub ahead of print. PMID: 32384279.
210. *Hall M.B.H., Nissen I.A., van Straaten E.C.W. et al.* An evaluation of kurtosis beamforming in magnetoencephalography to localize the epileptogenic zone in drug resistant epilepsy patients // *Clin. Neurophysiol.* 2018. V. 129 (6). P. 1221–1229. doi: 10.1016/j.clinph.2017.12.040. Epub 2018 Mar 9. PMID: 29660580; PMCID: PMC5953276.
211. *Hallett M.* Transcranial magnetic stimulation and the human brain // *Nature.* 2000. V. 406 (6792). P. 147–150. doi:10.1038/350 18000.
212. *Hallett M.* Transcranial magnetic stimulation: a tool for mapping the central nervous system // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Suppl.* 1996. V. 46. P. 43–51. PMID: 9059778.
213. *Hameed M.Q., Dhamne S.C., Gersner R., Kaye H.L. et al.* Transcranial Magnetic and Direct Current Stimulation in Children // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2017. V. 17 (2).

- P. 11. doi: 10.1007/s11910-017-0719-0. PMID: 28229395; PMCID: PMC5962296.
214. *Harden C.L., Huff J.S., Schwartz T.H. et al.* Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Reassessment: neuroimaging in the emergency patient presenting with seizure (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology // *Neurology*. 2007. V. 69 (18). P. 1772–1780. doi: 10.1212/01.wnl.0000285083.25882.0e. PMID: 17967993.
215. Health-Related Quality of Life (HRQOL). URL: <https://www.cdc.gov/hrqol/concept.htm>. Дата обращения: 08.07.2019.
216. *Heck C.N., King-Stephens D., Massey A.D. et al.* Two-year seizure reduction in adults with medically intractable partial onset epilepsy treated with responsive neurostimulation: final results of the RNS System Pivotal trial // *Epilepsia*. 2014. V. 55 (3). P. 432–441. doi: 10.1111/epi.12534. Epub 2014 Feb 22. PMID: 24621228; PMCID: PMC4233950.
217. *Heiniger P., el-Koussy M., Schindler K., Lövlblad K.O. et al.* Diffusion and perfusion MRI for the localisation of epileptogenic foci in drug-resistant epilepsy // *Neuroradiology*. 2002. V. 44 (6). P. 475–480. doi: 10.1007/s00234-002-0785-z. Epub 2002 Apr 25. PMID: 12070720.
218. *Hemming K., Maguire M.J., Hutton J.L., Marson A.G.* Vagabatrín for refractory partial epilepsy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. V. 1. CD007302. doi: 10.1002/14651858.CD007302.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020. 7. CD007302. PMID: 23440814.
219. *Henry T.R., Van Heertum R.L.* Positron emission tomography and single photon emission computed tomography in epilepsy care // *Semin. Nucl. Med.* 2003. V. 33 (2). P. 88–104. doi:10.1053/snuc.2003.127301.
220. *Herta J., Dorfer C.* Surgical treatment for refractory epilepsy // *J. Neurosurg. Sci.* 2019. V. 63 (1). P. 50–60. doi:10.23736/S0390-5616.18.04448-X.
221. *Hödl S., Carrette S., Meurs A., Carrette E. et al.* Neurophysiological investigations of drug resistant epilepsy patients treat-

- ed with vagus nerve stimulation to differentiate responders from non-responders // *Eur. J. Neurol.* 2020. V. 27 (7). P.1178–1189. doi: 10.1111/ene.14270. Epub 2020 May 19. PMID: 32310326.
222. *Hu W.H., Zhang C., Zhang K., Shao X.Q., Zhang J.G.* Hemispheric surgery for refractory epilepsy: a systematic review and meta-analysis with emphasis on seizure predictors and outcomes // *J. Neurosurg.* 2016. V. 124 (4). P. 952–961. doi:10.3171/2015.4.JNS14438.
223. *Huber B., Schmid G.* A two-year retrospective evaluation of perampanel in patients with highly drug-resistant epilepsy and cognitive impairment // *Epilepsy Behav.* 2017. V. 66. P. 74–79. doi:10.1016/j.yebeh.2016.10.020.
224. *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. V. 13 (3). P. 228–230. PMID: 17548912.
225. *Hupalo M., Wojcik R., Jaskolski D.J.* Intracranial video-EEG monitoring in presurgical evaluation of patients with refractory epilepsy // *Neurol. Neurochir. Pol.* 2017. V. 51 (3). P. 201–207. doi:10.1016/j.pjnns.2017.02.002.
226. *Husari K.S., Cervenka M.C.* The ketogenic diet all grown up-Ketogenic diet therapies for adults // *Epilepsy Res.* 2020. V. 162. P. 106–319. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2020.106319. Epub 2020 Mar 10. PMID: 32199222.
227. *Ijff D.M., Postulart D., Lambrechts D.A.J.E. et al.* Cognitive and behavioral impact of the ketogenic diet in children and adolescents with refractory epilepsy: A randomized controlled trial // *Epilepsy Behav.* 2016. V. 60. P. 153–157. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.04.033. Epub 2016 May 18. PMID: 27206235.
228. *Isolan G.R., Marth V., Frizon L. et al.* Surgical treatment of drug-resistant epilepsy caused by gliomas in eloquent areas: experience report // *Arq. Neuropsiquiatr.* 2019. V. 77 (11). P. 797–805. doi: 10.1590/0004-282X20190160. PMID: 31826136.
229. *Jagadish S., Payne E.T., Wong-Kisiel L. et al.* The Ketogenic and Modified Atkins Diet Therapy for Children With Re-

- fractory Epilepsy of Genetic Etiology // *Pediatr Neurol*. 2019. V. 94. P. 32–37. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2018.12.012.
230. *Jalloh I., Cho N., Nga V.D.W. et al.* The role of surgery in refractory epilepsy secondary to polymicrogyria in the pediatric population // *Epilepsia*. 2018. V. 59 (10). P. 1982–1996. doi: 10.1111/epi.14556. Epub 2018 Sep 11. PMID: 30203507.
231. *James J.S., Radhakrishnan A., Thomas B., Madhusoodanan M. et al.* Diffusion tensor imaging tractography of Meyer's loop in planning resective surgery for drug-resistant temporal lobe epilepsy // *Epilepsy Res*. 2015. V. 110. P. 95–104. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2014.11.020. Epub 2014 Nov 27. PMID: 25616461.
232. *Jayabal V., Pillai A., Sinha S., Mariyappa N. et al.* Role of magnetoencephalography and stereo-electroencephalography in the presurgical evaluation in patients with drug-resistant epilepsy // *Neurol. India*. 2017. V. 65 (Supplement). S34–S44. doi: 10.4103/0028-3886.201680. PMID: 28281494.
233. *Jeong J.W., Asano E., Juhász C., Behen M.E., Chugani H.T.* Postoperative axonal changes in the contralateral hemisphere in children with medically refractory epilepsy: A longitudinal diffusion tensor imaging connectome analysis // *Hum. Brain. Mapp*. 2016. V. 37 (11). P. 3946–3956. doi:10.1002/hbm.23287.
234. *Jiang Y., Mao L., Yan X., Fan M., Wang X., Ding J., Xu D.* Investigation of altered microstructure in patients with drug refractory epilepsy using diffusion tensor imaging // *Neuroradiology*. 2017. V. 59 (6). P. 597–608. doi: 10.1007/s00234-017-1835-x. Epub 2017 Apr 25. PMID: 28444426.
235. *Jobst B.C., Kapur R., Barkley G.L., Bazil C.W. et al.* Brain-responsive neurostimulation in patients with medically intractable seizures arising from eloquent and other neocortical areas // *Epilepsia*. 2017. V. 58 (6). P. 1005–1014. doi: 10.1111/epi.13739. Epub 2017 Apr 7. PMID: 28387951.
236. *Josephson C.B., Leach J.P., Duncan R., Roberts R.C., Counsell C.E., Al-Shahi Salman R.; Scottish Audit of Intracranial Vascular Malformations (SAIVMs) steering committee and collaborators.* Seizure risk from cavernous or arteriovenous mal-

- formations: prospective population-based study // *Neurology*. 2011. V. 76 (18). P. 1548–1554. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182190f37. PMID: 21536634; PMCID: PMC3100127.
237. *Josephson C.B., Rosenow F., Al-Shahi Salman R.* Intracranial Vascular Malformations and Epilepsy // *Semin. Neurol.* 2015. V. 35 (3). P. 223–234. doi:10.1055/s-0035-1552621.
238. *Joswig H., Lau J.C., Abdallat M., Parrent A.G. et al.* Stereo-electroencephalography Versus Subdural Strip Electrode Implantations: Feasibility, Complications, and Outcomes in 500 Intracranial Monitoring Cases for Drug-Resistant Epilepsy // *Neurosurgery*. 2020. V. 87 (1). E23–E30. doi: 10.1093/neuros/nyaa112. PMID: 32357217.
239. *Juárez-Martínez E.L., Nissen I.A., Idema S., Velis D.N. et al.* Virtual localization of the seizure onset zone: Using non-invasive MEG virtual electrodes at stereo-EEG electrode locations in refractory epilepsy patients // *Neuroimage Clin.* 2018. V. 19. P. 758–766. doi: 10.1016/j.nicl.2018.06.001. PMID: 30009129; PMCID: PMC6041424.
240. *Juhl S., Rubboli G.* Add-on peramppanel and aggressive behaviour in severe drug-resistant focal epilepsies // *Funct. Neurol.* 2017. V. 32 (4). P. 215–220. PMID: 29336297; PMCID: PMC5762107.
241. *Kalitzin S.N., Bauer P.R., Lamberts R.J., Velis D.N. et al.* Automated Video Detection of Epileptic Convulsion Slowing as a Precursor for Post-Seizure Neuronal Collapse // *Int. J. Neural. Syst.* 2016. V. 26 (8). P. 1650027. doi:10.1142/S0129065716500271.
242. *Kang J.Y., Sperling M.R.* Magnetic Resonance Imaging-Guided Laser Interstitial Thermal Therapy for Treatment of Drug-Resistant Epilepsy // *Neurotherapeutics*. 2017. V. 14 (1). P. 176–181. doi:10.1007/s13311-016-0498-3.
243. *Kanner A.M., Ashman E., Gloss D. et al.* Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society // *Neurology*. 2018. V. 91 (2).

- P. 82–90. doi: 10.1212/WNL.0000000000005756. Epub 2018 Jun 13. Erratum in: *Neurology*. 2018 Dec 11;91(24):1117. PMID: 29898974.
244. *Kargiotis O., Markoula S., Kyritsis A.P.* Epilepsy in the cancer patient // *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011. V. 67 (3). P. 489–501. doi:10.1007/s00280-011-1569-0.
245. *Kerai A., Sim T.F., Emmerton L.* Medical cannabis: A needs analysis for people with epilepsy // *Complement Ther. Clin. Pract.* 2018. V. 33. P. 43–48. doi:10.1016/j.ctcp.2018.08.003.
246. *Kholin A.A., Kholina E.A.* Case of Epileptic Encephalopathy with Mental Retardation Due to KIAA2022 Gene Impairment (Mental Retardation X-Linked 98) // *EC Psychology and Psychiatry*. 2020. V. 9 Issue 4. P. 11–17.
247. *Kim S.H., Kang H.C., Lee E.J., Lee J.S., Kim H.D.* Low glyce-mic index treatment in patients with drug-resistant epilepsy. *Brain Dev.* 2017. V. 39 (8). P. 687–692. doi:10.1016/j.brain-dev.2017.03.027.
248. *Kimiskidis V.K., Koutlis C., Tsimpiris A. et al.* Transcranial Magnetic Stimulation Combined with EEG Reveals Covert States of Elevated Excitability in the Human Epileptic Brain // *Int. J. Neural. Syst.* 2015. V. 25 (5). P. 1550018. doi:10.1142/S0129065715500185.
249. *Kimiskidis V.K., Kugiumtzis D., Papagiannopoulos S., Vlaidis N.* Transcranial magnetic stimulation (TMS) modulates epileptiform discharges in patients with frontal lobe epilepsy: a preliminary EEG-TMS study // *Int. J. Neural. Syst.* 2013. V. 23 (1). P. 1250035. doi:10.1142/S0129065712500359.
250. *Kimiskidis V.K., Valentin A., Kälviäinen R.* Transcranial magnetic stimulation for the diagnosis and treatment of epilepsy // *Curr. Opin. Neurol.* 2014. V. 27 (2). P. 236–241. doi:10.1097/WCO.0000000000000071.
251. *Kimiskidis V.K.* Transcranial magnetic stimulation (TMS) coupled with electroencephalography (EEG): Biomarker of the future // *Rev. Neurol. (Paris)*. 2016. V. 172 (2). P. 123–126. doi:10.1016/j.neurol.2015.11.004.
252. *Kimiskidis V.K.* Transcranial magnetic stimulation for drug-resistant epilepsies: rationale and clinical experience // *Eur. Neurol.* 2010. V. 63 (4). P. 205–210. doi:10.1159/000282735.

253. *Kita S., Nishimura Y., Togawa M., Maegaki Y.* Vigabatrin administration for infants and young children with intractable generalized epilepsy // *No To Hattatsu*. 2016. V. 48 (4). P. 265–270. Japanese. PMID: 30010934.
254. *Klotz K.A., Grob D., Hirsch M., Metternich B., Schulze-Bonhage A., Jacobs J.* Efficacy and Tolerance of Synthetic Cannabidiol for Treatment of Drug Resistant Epilepsy // *Front Neurol*. 2019. V. 10. P. 1313. doi: 10.3389/fneur.2019.01313. PMID: 31920934; PMCID: PMC6914831.
255. *Koeppen J.A., Nahravani F., Kramer M. et al.* Electrical Stimulation of the Anterior Thalamus for Epilepsy: Clinical Outcome and Analysis of Efficient Target // *Neuromodulation*. 2019. V. 22 (4). P. 465–471. doi: 10.1111/ner.12865. Epub 2018 Oct 8. PMID: 30295358.
256. *Kokoszka M.A., Panov F., La Vega-Talbott M. et al.* Treatment of medically refractory seizures with responsive neurostimulation: 2 pediatric cases // *J. Neurosurg. Pediatr*. 2018. V. 21 (4). P. 421–427. doi:10.3171/2017.10.PEDS17353.
257. *Kose E., Guzel O., Arslan N.* Analysis of hematological parameters in patients treated with ketogenic diet due to drug-resistant epilepsy // *Neurol. Sci*. 2018. V. 39 (1). P. 85–89. doi:10.1007/s10072-017-3152-x.
258. *Kreidenhuber R., De Tiège X., Rampp S.* Presurgical Functional Cortical Mapping Using Electromagnetic Source Imaging // *Front Neurol*. 2019. V. 10. P. 628. Published 2019 Jun 13. doi:10.3389/fneur.2019.00628.
259. *Krylov V., Trifonov I.S., Lebedeva A.V., Kaimovskiy I., Sinkin M.V., Gekht A.B.* Surgical treatment of drug-resistant epilepsies in Russian Federation // *Epilepsia*. 2018. V. 59. S3–S101.
260. *Kumlien E., Hallbook T., Dahlin M.* Andra behandlingsalternativ vid svårbehandlad epilepsi [Treatment with neurostimulation and ketogenic diet for people with medically refractory epilepsy] // *Lakartidningen*. 2018. V. 115. E6MD. Swedish. PMID: 29786802.
261. *Kun Y., Zejun D., Jian Z., Feng Z., Changqing L., Xueling Q.* Surgical histopathologic findings of 232 Chinese children cases with drug-resistant seizures // *Brain Behav*. 2020. V. 10 (4). e01565. doi:10.1002/brb3.1565.

262. *Kuzniecky R.I.* Malformations of cortical development and epilepsy, part 1: diagnosis and classification scheme // *Rev. Neurol. Dis.* 2006. V. 3 (4). P. 151–162. PMID: 17224898.
263. *Kverneland M., Molteberg E., Iversen P.O. et al.* Effect of modified Atkins diet in adults with drug-resistant focal epilepsy: A randomized clinical trial // *Epilepsia.* 2018. V. 59 (8). P. 1567–1576. doi: 10.1111/epi.14457. Epub 2018 Jun 14. PMID: 29901816.
264. *Kverneland M., Selmer K.K., Nakken K.O., Iversen P.O., Taubøll E.* A prospective study of the modified Atkins diet for adults with idiopathic generalized epilepsy // *Epilepsy Behav.* 2015. V. 53. P. 197–201. doi:10.1016/j.yebeh.2015.10.021.
265. *Kverneland M., Taubøll E., Molteberg E. et al.* Pharmacokinetic interaction between modified Atkins diet and antiepileptic drugs in adults with drug-resistant epilepsy // *Epilepsia.* 2019. V. 60 (11). P. 2235–2244. doi: 10.1111/epi.16364. Epub 2019 Oct 10. PMID: 31602644.
266. *Kverneland M., Taubøll E., Selmer K.K., Iversen P.O., Nakken K.O.* Modified Atkins diet may reduce serum concentrations of antiepileptic drugs // *Acta Neurol. Scand.* 2015. V. 131 (3). P. 187–190. doi:10.1111/ane.12330.
267. *Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A.T., Brodie M.J. et al.* Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies // *Epilepsia.* 2010. V. 51 (6). P. 1069–1077. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x. Epub 2009 Nov 3. Erratum in: *Epilepsia.* 2010 Sep;51(9):1922. PMID: 19889013.
268. *Kwan P., Brodie M.J.* Early identification of refractory epilepsy // *N. Engl. J. Med.* 2000. V. 342 (5). P. 314–319. doi:10.1056/NEJM200002033420503.
269. *Kwan P., Brodie M.J.* Refractory epilepsy: mechanisms and solutions // *Expert. Rev. Neurother.* 2006. V. 6 (3). P. 397–406. doi:10.1586/14737175.6.3.397.
270. *Kwan P., Schachter S.C., Brodie M.J.* Drug-resistant epilepsy // *N. Engl. J. Med.* 2011. V. 365 (10). P. 919–926. doi: 10.1056/NEJMra1004418.
271. *Lancman M.E., Asconape J.* Utilidad clínica del monitoreo electroencefalográfico en circuito cerrado de televisión (video-

- EEG). Análisis de 44 estudios [Clinical value of electroencephalographic monitoring in closed-circuit television (EEG-video). Analysis of 44 studies] // *Medicina (B Aires)*. 1990. V. 50 (4). P. 315–318.
272. *Lang J.D., Grell L., Hagge M. et al.* Long-term outcome after epilepsy surgery in older adults // *Seizure*. 2018. V. 57. P. 56–62. doi: 10.1016/j.seizure.2018.02.012. Epub 2018 Mar 6. PMID: 29604610.
273. *Lattanzi S., Cagnetti C., Foschi N., Provinciali L., Silvestrini M.* Brivaracetam add-on for refractory focal epilepsy: A systematic review and meta-analysis // *Neurology*. 2016. V. 86 (14). P. 1344–1352. doi:10.1212/WNL.0000000000002545.
274. *Lawson J.A., Scheffer I.E.* Therapeutic use of medicinal cannabis in difficult to manage epilepsy // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2018. V. 84 (11). P. 2488–2490. doi:10.1111/bcp.13711.
275. *Lefaucheur J.P., Antal A., Ayache S.S., Benninger D.H. et al.* Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS) // *Clin. Neurophysiol.* 2017. V. 128 (1). P. 56–92. doi: 10.1016/j.clinph.2016.10.087. Epub 2016 Oct 29. PMID: 27866120.
276. *Lehman A., Thouta S., Mancini G.M.S. et al.* Loss-of-Function and Gain-of-Function Mutations in KCNQ5 Cause Intellectual Disability or Epileptic Encephalopathy // *Am. J. Hum. Genet.* 2017. V. 101 (1). P. 65–74. doi: 10.1016/j.ajhg.2017.05.016. Epub 2017 Jun 29. PMID: 28669405; PMCID: PMC5501867.
277. *Leontariti M., Avgeris M., Katsarou M.S., Drakoulis N. et al.* Circulating miR-146a and miR-134 in predicting drug-resistant epilepsy in patients with focal impaired awareness seizures // *Epilepsia*. 2020. V. 61 (5). P. 959–970. doi: 10.1111/epi.16502. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32314378.
278. *Leventer R.J., Guerrini R., Dobyns W.B.* Malformations of cortical development and epilepsy // *Dialogues Clin. Neurosci.* 2008. V. 10 (1). P. 47–62. doi: 10.31887/DCNS.2008.10.1/rjleventer. PMID: 18472484; PMCID: PMC3181860.
279. *Li M.C.H., Cook M.J.* Deep brain stimulation for drug-resistant epilepsy // *Epilepsia*. 2018. V. 59 (2). P. 273–290. doi:10.1111/epi.13964.

280. *Lin L.C., Ouyang C.S., Chiang C.T., Yang R.C., Wu R.C., Wu H.C.* Cumulative effect of transcranial direct current stimulation in patients with partial refractory epilepsy and its association with phase lag index-A preliminary study // *Epilepsy Behav.* 2018. V. 84. P. 142–147. doi:10.1016/j.yebeh.2018.04.017.
281. *Liu A., Vöröslakos M., Kronberg G. et al.* Immediate neurophysiological effects of transcranial electrical stimulation // *Nat Commun.* 2018. V. 9 (1). P. 5092. doi: 10.1038/s41467-018-07233-7. PMID: 30504921; PMCID: PMC6269428.
282. *Liu H., Yang Y., Wang Y., Tang H. et al.* Ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy in adults: A meta-analysis of observational studies // *Epilepsia Open.* 2018. V. 3 (1). P. 9–17. doi: 10.1002/epi4.12098. PMID: 29588983; PMCID: PMC5839310.
283. *Liu H., Yang Z., Meng F., Huang L. et al.* Chronic vagus nerve stimulation reverses heart rhythm complexity in patients with drug-resistant epilepsy: An assessment with multiscale entropy analysis // *Epilepsy Behav.* 2018. V. 83. P. 168–174. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.03.035. Epub 2018 Apr 27. PMID: 29709876.
284. *Liu J.T., Liu B., Zhang H.* Surgical versus medical treatment of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis // *Epilepsy Behav.* 2018. V. 82. P. 179–188. doi:10.1016/j.yebeh.2017.11.012.
285. *Liu Y.M., Wang H.S.* Medium-chain triglyceride ketogenic diet, an effective treatment for drug-resistant epilepsy and a comparison with other ketogenic diets // *Biomed J.* 2013. V. 36 (1). P. 9–15. doi:10.4103/2319-4170.107154.
286. *Liu Y.M.* Medium-chain triglyceride (MCT) ketogenic therapy // *Epilepsia.* 2008. V. 49. Suppl 8. P. 33–36. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01830.x.
287. *Logothetis N.K., Pauls J., Augath M., Trinath T., Oeltermann A.* Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal // *Nature.* 2001. V. 412 (6843). P. 150–157. doi:10.1038/35084005.
288. *Luszczki J.J.* Third-generation antiepileptic drugs: mechanisms of action, pharmacokinetics and interactions // *Pharmacol Rep.* 2009. V. 61 (2). P. 197–216. doi:10.1016/s1734-1140(09)70024-6.

289. *Lyra K.P., Chaim K.T., Leite C.C. et al.* Corpus callosum diffusion abnormalities in refractory epilepsy associated with hippocampal sclerosis // *Epilepsy Res.* 2017. V. 137. P. 112–118. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2017.09.008. Epub 2017 Sep 20. PMID: 28988018.
290. *Ma B.B., Rao V.R.* Responsive neurostimulation: Candidates and considerations // *Epilepsy Behav.* 2018. V. 88. P. 388–395. doi:10.1016/j.yebeh.2018.09.032.
291. *Malmgren K., Thom M.* Hippocampal sclerosis--origins and imaging // *Epilepsia.* 2012. V. 53. Suppl 4. P. 19–33. doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03610.x.
292. *Manchanda R., Schaefer B., McLachlan R.S. et al.* Psychiatric disorders in candidates for surgery for epilepsy // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1996. V. 61 (1). P. 82–89. doi: 10.1136/jnnp.61.1.82. PMID: 8676167; PMCID: PMC486464.
293. *Manzini M.C., Walsh C.A.* What disorders of cortical development tell us about the cortex: one plus one does not always make two // *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2011. V. 21 (3). P. 333–339. doi: 10.1016/j.gde.2011.01.006. Epub 2011 Feb 1. PMID: 21288712; PMCID: PMC3139684.
294. *Massey C.A., Sowers L.P., Dlouhy B.J., Richerson G.B.* Mechanisms of sudden unexpected death in epilepsy: the pathway to prevention // *Nat. Rev. Neurol.* 2014. V. 10 (5). P. 271–282. doi: 10.1038/nrneurol.2014.64. Epub 2014 Apr 22. PMID: 24752120; PMCID: PMC4565133.
295. *Meldolesi G.N., Picardi A., Quarato P.P. et al.* Factors associated with genetic and disease-specific quality of life in temporal lobe epilepsy // *Epilepsy Res.* 2006. V. 69 (2). P. 135–146. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2006.01.010. Epub 2006 Mar 3. PMID: 16515856.
296. *Menon R.N., Radhakrishnan A., Parameswaran R. et al.* Does F-18 FDG-PET substantially alter the surgical decision-making in drug-resistant partial epilepsy? // *Epilepsy Behav.* 2015. V. 51. P. 133–139. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.07.004. Epub 2015 Aug 11. PMID: 26276413.
297. *Méreaux J.L., Gilard V., Le Goff F. et al.* Practice of stereo-electroencephalography (sEEG) in drug-resistant epilepsy: Retrospective series with surgery and thermocoagulation outcomes //

- Neurochirurgie. 2020. V. 66 (3). P. 139–143. doi: 10.1016/j.neu-chi.2019.12.014. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32278000.
298. *Michael B., Marson A.G.* Clobazam as an add-on in the management of refractory epilepsy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008. V. 2. CD004154. doi: 10.1002/14651858.CD004154.pub4. PMID: 18425899.
299. *Michelucci R., Pasini E., Riguzzi P., Volpi L., Dazzo E., Nobile C.* Genetics of epilepsy and relevance to current practice // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2012. V. 12 (4). P. 445–455. doi: 10.1007/s11910-012-0281-8. PMID: 22618127.
300. *Michelucci R., Pasini E., Meletti S., Fallica E. et al.*; PERNO Study Group. Epilepsy in primary cerebral tumors: the characteristics of epilepsy at the onset (results from the PERNO study — Project of Emilia Romagna Region on Neuro-Oncology) // *Epilepsia.* 2013. V. 54. Suppl 7. P. 86–91. doi: 10.1111/epi.12314. PMID: 24099060.
301. *Miletich R.S.* Positron Emission Tomography and Single-Photon Emission Computed Tomography in Neurology // *Continuum (Minneapolis Minn).* 2016. V. 22 (5, Neuroimaging). P. 1636–1654. doi:10.1212/CON.0000000000000389.
302. *Mishra A., Maiti R., Mishra B.R., Jena M., Srinivasan A.* Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Seizure Frequency and Epileptiform Discharges in Drug-Resistant Epilepsy: A Meta-Analysis // *J. Clin. Neurol.* 2020. V. 16 (1). P. 9–18. doi:10.3988/jcn.2020.16.1.9.
303. *Montaz-Rosset M.S., Scholly J., Voulleminot P., Severac F. et al.* Comparison of Functional Deficit Zone Defined by FDG PET to the Epileptogenic Zones Described in Stereo-Electroencephalograph in Drug-Resistant Epileptic Patients Treated by Surgery // *Clin. Nucl. Med.* 2019. V. 44 (7). P. 526–531. doi: 10.1097/RLU.0000000000002615. PMID: 31135520.
304. *Morace R., Di Gennaro G., Quarato P.P., D'Aniello A., Mascia A. et al.* Vagal Nerve Stimulation for Drug-Resistant Epilepsy: Adverse Events and Outcome in a Series of Patients with Long-Term Follow-Up // *Acta Neurochir. Suppl.* 2017. V. 124. P. 49–52. doi: 10.1007/978-3-319-39546-3_8. PMID: 28120052.
305. *Morales-Chacón L.M., Bosch-Bayard J., Bender-del Busto J.E., García-Maeso I., Galán-García L.* Evaluación videoelectro-

- encefalográfica complementada con análisis espectral y de las fuentes generadoras del electroencefalograma en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal medial resistente a los fármacos [Video-EEG evaluation complemented by spectral and EEG source analysis in patients with medication-resistant medial temporal lobe epilepsy] // *Rev. Neurol.* 2007. V. 44 (3). P. 139–45. Spanish. PMID: 17285517.
306. *Morrell M.J.; RNS System in Epilepsy Study Group.* Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy // *Neurology.* 2011. V. 77 (13). P. 1295–1304. doi:10.1212/WNL.0b013e3182302056.
307. *Morris G.L. 3rd, Gloss D., Buchhalter J., Mack K.J., Nickels K., Harden C.* Evidence-based guideline update: vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology // *Neurology.* 2013. V. 81 (16). P. 1453–1459. doi:10.1212/WNL.0b013e3182a393d1.
308. *Neal E.G., Chaffe H., Schwartz R.H., Lawson M.S. et al.* A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy // *Epilepsia.* 2009. V. 50 (5). P. 1109–1117. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01870.x. Epub 2008 Nov 19. PMID: 19054400.
309. *Noachtar S., Güldiken B.* Diagnose nichtepileptischer paroxysmaler Störungen und epileptischer Anfälle [Diagnosis of non-epileptic paroxysmal disorders and epileptic seizures] // *Nervenarzt.* 2017. V. 88 (10). P. 1109–1118. doi:10.1007/s00115-017-0397-9.
310. *Nune G., Arcot Desai S., Razavi B., Agostini M.A. et al.* Treatment of drug-resistant epilepsy in patients with periventricular nodular heterotopia using RNS® System: Efficacy and description of chronic electrophysiological recordings // *Clin. Neurophysiol.* 2019. V. 130 (8). P. 1196–1207. doi: 10.1016/j.clinph.2019.04.706. Epub 2019 May 9. PMID: 31163364.
311. *O'Dell C.M., Das A., Wallace G. 4th, Ray S.K., Banik N.L.* Understanding the basic mechanisms underlying seizures in mesial temporal lobe epilepsy and possible therapeutic targets: a review // *J. Neurosci. Res.* 2012. V. 90 (5). P. 913–924. doi: 10.1002/jnr.22829. Epub 2012 Feb 8. PMID: 22315182.

312. *Oliver A., Boling W.W., Tanriverdi T.* Techniques in epilepsy surgery: the MNI approach. New York: Cambridge University-Press, 2012. 298 p.
313. *Orozco-Hernández J.P., Quintero-Moreno J.F., Marín-Medina D.S. et al.* Multivariable prediction model of drug resistance in adult patients with generalized epilepsy from Colombia: A case-control study // *Epilepsy Behav.* 2018. V. 88. P. 176–180. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.09.025. Epub 2018 Oct 2. PMID: 30290326.
314. *Ortiz de la Rosa J.S., Ladino L.D., Rodríguez P.J., Rueda M.C., Polanía J.P., Castañeda A.C.* Efficacy of lacosamide in children and adolescents with drug-resistant epilepsy and refractory status epilepticus: A systematic review // *Seizure.* 2018. V. 56. P. 34–40. doi:10.1016/j.seizure.2018.01.014.
315. *Ozdogan S., Nurhat R.H., Duzkalir A.H. et al., Erdogan E.* Vagal Nerve Stimulation Effects on Generalized-Partial Seizures and Medication in Adult Drug- Resistant Epilepsy Patients // *Turk Neurosurg.* 2016. V. 26 (3). P. 347–351. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.8534-13.2. PMID: 27161459.
316. *Palma A.E., Wicks R.T., Popli G., Couture D.E.* Corpus callosotomy via laser interstitial thermal therapy: a case series // *J. Neurosurg. Pediatr.* 2018. V. 23 (3). P. 303–307. doi:10.3171/2018.10.PEDS18368.
317. *Panebianco M., Bresnahan R., Ramaratnam S., Marson A.G.* Lamotrigine add-on therapy for drug-resistant focal epilepsy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020. V. 3 (3). CD001909. doi: 10.1002/14651858.CD001909.pub3. PMID: 32196639; PMCID: PMC7083514.
318. *Park H.R., Choi S.J., Joo E.Y. et al.* The Role of Anterior Thalamic Deep Brain Stimulation as an Alternative Therapy in Patients with Previously Failed Vagus Nerve Stimulation for Refractory Epilepsy // *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 2019. V. 97 (3). P. 176–182. doi: 10.1159/000502344. Epub 2019 Sep 18. PMID: 31533117.
319. *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. V. 116. P. 268–273. doi:10.1016/j.wneu.2018.05.182.

320. Patel A., Wordell C., Szarlej D. Alternatives to sodium amobarbital in the Wada test // *Ann. Pharmacother.* 2011. V. 45 (3). P. 395–401. doi:10.1345/aph.1P476.
321. Patterson K.P., Baram T.Z., Shinnar S. Origins of temporal lobe epilepsy: febrile seizures and febrile status epilepticus // *Neurotherapeutics.* 2014. V. 11 (2). P. 242–250. doi:10.1007/s13311-014-0263-4.
322. Pauri F., Pierelli F., Chatrian G.E., Erdly W.W. Long-term EEG-video-audio monitoring: computer detection of focal EEG seizure patterns // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1992. V. 82 (1). P. 1–9. doi:10.1016/0013-4694(92)90175-h.
323. Peng J., Pang N., Wang Y., Wang X.L., Chen J. et al. Next-generation sequencing improves treatment efficacy and reduces hospitalization in children with drug-resistant epilepsy // *CNS Neurosci Ther.* 2019. V. 25 (1). P. 14–20. doi: 10.1111/cns.12869. Epub 2018 Jun 22. PMID: 29933521; PMCID: PMC6436594.
324. Pohlmann-Eden B., Crocker C.E., Schmidt M.H. A conceptual framework for the use of neuroimaging to study and predict pharmacoresistance in epilepsy // *Epilepsia.* 2013. V. 54. Suppl 2. P. 75–79. doi:10.1111/epi.12190.
325. Prasoppokakorn T., Jirasakuldej S., Lakananurak N. Medium-chain triglyceride ketogenic diet is effective for treatment of an adult with super-refractory status epilepticus: a case report and literature review // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2019. V. 73 (12). P. 1594–1597. doi:10.1038/s41430-019-0471-4.
326. Prideaux L., Barton S., Maixner W., Harvey A.S. Potential delays in referral and assessment for epilepsy surgery in children with drug-resistant, early-onset epilepsy // *Epilepsy Res.* 2018. V. 143. P. 20–26. doi:10.1016/j.eplepsyres.2018.04.001.
327. Rajneesh K.F., Binder D.K. Tumor-associated epilepsy // *Neurosurg Focus.* 2009. V. 27 (2). E4. doi:10.3171/2009.5.FOCUS09101.
328. Rémi J., Noachtar S. Differenzial diagnose epileptischer Anfälle [Differential diagnosis of epileptic seizures] // *Nervenarzt.* 2012. V. 83 (2). P. 162–166. doi:10.1007/s00115-011-3427-z.
329. Rezaei S., Harsini S., Kavooosi M., Badv R.S., Mahmoudi M. Efficacy of low glycemic index treatment in epileptic patients:

- a systematic review // *Acta Neurol. Belg.* 2018. V. 118 (3). P. 339–349. doi:10.1007/s13760-018-0881-4.
330. *Ridsdale L., Wojewodka G., Robinson E., Landau S., Noble A., Taylor S., Richardson M., Baker G., Goldstein L.H.; SMILE Team.* Characteristics associated with quality of life among people with drug-resistant epilepsy // *J. Neurol.* 2017. V. 264 (6). P. 1174–1184. doi: 10.1007/s00415-017-8512-1. Epub 2017 May 26. PMID: 28550480; PMCID: PMC5486549.
331. *Rizzo A., Donzelli S., Girgenti V. et al.* In vitro antineoplastic effects of brivaracetam and lacosamide on human glioma cells // *J. Exp. Clin. Cancer. Res.* 2017. V. 36 (1). P. 76. doi: 10.1186/s13046-017-0546-9. PMID: 28587680; PMCID: PMC5460451.
332. *Rocha L., Frías-Soria C.L., Ortiz J.G., Auzmendi J., Lazarowski A.* Is cannabidiol a drug acting on unconventional targets to control drug-resistant epilepsy? // *Epilepsia Open.* 2020. V. 5 (1). P. 36–49. doi: 10.1002/epi4.12376. PMID: 32140642; PMCID: PMC7049809.
333. *Rodriguez-Osorio X., Lopez-Gonzalez F.J., Eiris-Punal J. et al.* Hemisferectomia funcional: seguimiento a largo plazo en una serie de cinco casos [Functional hemispherectomy: long-term follow-up in a series of five patients] // *Rev. Neurol.* 2018. V. 66 (5). P. 147–153. Spanish. PMID: 29480510.
334. *Roland J.L., Akbari S.H.A., Salehi A., Smyth M.D.* Corpus callosotomy performed with laser interstitial thermal therapy // *J. Neurosurg.* 2019. P. 1–9. doi:10.3171/2019.9.JNS191769.
335. *Rolston J.D., Deng H., Wang D.D., Englot D.J., Chang E.F.* Multiple Subpial Transections for Medically Refractory Epilepsy: A Disaggregated Review of Patient-Level Data // *Neurosurgery.* 2018. V. 82 (5). P. 613–620. doi:10.1093/neuros/nyx311.
336. *Romanelli P., Striano P., Barbarisi M., Coppola G., Anselmi D.J.* Non-resective surgery and radiosurgery for treatment of drug-resistant epilepsy // *Epilepsy Res.* 2012. V. 99 (3). P. 193–201. doi:10.1016/j.eplesyres.2011.12.016.
337. *Romão Luz I., Pereira C., Garcia P. et al.* Ketogenic Diet for Refractory Childhood Epilepsy: Beyond Seizures Control,

- the Experience of a Portuguese Pediatric Centre // *Acta Med. Port.* 2019. V. 32 (12). P. 760–766. doi: 10.20344/amp.12184. Epub 2019 Dec 2. PMID: 31851885.
338. *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. V. 84. P. 99–104. doi:10.1016/j.yebeh.2018.04.026.
339. *Rong P., Liu A., Zhang J. et al.* Transcutaneous vagus nerve stimulation for refractory epilepsy: a randomized controlled trial // *Clin Sci (Lond)*. 2014. doi: 10.1042/CS20130518. Epub ahead of print. PMID: 24684603.
340. *Rotenberg A.* Prospects for clinical applications of transcranial magnetic stimulation and real-time EEG in epilepsy // *Brain Topogr.* 2010. V. 22 (4). P. 257–266. doi:10.1007/s10548-009-0116-3.
341. *Roy P.L., Ronquillo L.H., Ladino L.D., Tellez-Zenteno J.F.* Risk factors associated with drug resistant focal epilepsy in adults: A case control study // *Seizure.* 2019. V. 73. P. 46–50. doi:10.1016/j.seizure.2019.10.020.
342. *Rüegger A.D., Freeman J.L., Harvey A.S.* Lacosamide in children with drug-resistant epilepsy // *J. Paediatr. Child Health.* 2019. V. 55 (2). P. 194–198. doi:10.1111/jpc.14156.
343. *Salanova V.* Deep brain stimulation for epilepsy // *Epilepsy Behav.* 2018. V. 88. S21–24. doi:10.1016/j.yebeh.2018.06.041.
344. *Sampaio L.P.* Ketogenic diet for epilepsy treatment // *Arq Neuropsiquiatr.* 2016. V. 74 (10). P. 842–848. doi:10.1590/0004-282X20160116.
345. *Sanders P.T., Cysyk B.J., Bare M.A.* Safety in long-term EEG/video monitoring // *J Neurosci Nurs.* 1996. V. 28 (5). P. 305–313. doi:10.1097/01376517-199610000-00004.
346. *San-Juan D., Espinoza López D.A., Vázquez Gregorio R. et al.* Transcranial Direct Current Stimulation in Mesial Temporal Lobe Epilepsy and Hippocampal Sclerosis // *Brain Stimul.* 2017. V. 10 (1). P. 28–35. doi: 10.1016/j.brs.2016.08.013. Epub 2016 Aug 31. PMID: 27693237.
347. *San-Juan D., Morales-Quezada L., Orozco Garduño A.J. et al.* Transcranial Direct Current Stimulation in Epilepsy //

- Brain Stimul. 2015. V. 8 (3). P. 455–464. doi: 10.1016/j.brs.2015.01.001. Epub 2015 Jan 13. Erratum in: Brain Stimul. 2016 May — Jun;9(3):473. PMID: 25697590.
348. *Savard G., Manchanda R.* Psychiatric assessment of candidates for epilepsy surgery // *Can. J. Neurol. Sci.* 2000. V. 27. Suppl. 1. S. 44–49; discussion S50–2. doi: 10.1017/s0317167100000640. PMID: 10830327.
349. *Scévola L., Sarudiansky M., Lanzillotti A. et al.* To what extent does depression influence quality of life of people with pharmaco-resistant epilepsy in Argentina? // *Epilepsy Behav.* 2017. V. 69. P. 133–138. doi:10.1016/j.yebeh.2017.01.007.
350. *Schmeiser B., Zentner J., Steinhoff B.J. et al.* Functional hemispherectomy is safe and effective in adult patients with epilepsy // *Epilepsy Behav.* 2017. V. 77. P. 19–25. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.09.021. Epub 2017 Oct 23. PMID: 29073473.
351. *Schusse C.M., Smith K., Drees C.* Outcomes after hemispherectomy in adult patients with intractable epilepsy: institutional experience and systematic review of the literature // *J. Neurosurg.* 2018. V. 128 (3). P. 853–861. doi:10.3171/2016.9.JNS151778.
352. *Seaver L.H., DeRoos S., Andersen N.J. et al.* Lethal NARS2-Related Disorder Associated With Rapidly Progressive Intractable Epilepsy and Global Brain Atrophy // *Pediatr Neurol.* 2018. V. 89. P. 26–30. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2018.07.014. Epub 2018 Aug 4. PMID: 30327238.
353. *Sergott R.C., Johnson C.A., Laxer K.D., Wechsler R.T. et al.* Retinal structure and function in vigabatrin-treated adult patients with refractory complex partial seizures // *Epilepsia.* 2016. V. 57 (10). P. 1634–1642. doi: 10.1111/epi.13495. Epub 2016 Sep 1. PMID: 27580566.
354. *Severino M., Geraldo A.F., Utz N. et al.* Definitions and classification of malformations of cortical development: practical guidelines // *Brain.* 2020. V. 143 (10). P. 2874–2894. doi: 10.1093/brain/awaa174. PMID: 32779696; PMCID: PMC7586092.
355. *Shang-Guan H.C., Wu Z.Y., Yao P.S., Chen G.R., Zheng S.F., Kang D.Z.* Is Extended Lesionectomy Needed for Patients

- with Cerebral Cavernous Malformations Presenting with Epilepsy? A Meta-Analysis // *World Neurosurg.* 2018. V. 120. e984–e990. doi:10.1016/j.wneu.2018.08.208.
356. *Sharma P., Seeck M., Beniczky S.* Accuracy of Interictal and Ictal Electric and Magnetic Source Imaging: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Front Neurol.* 2019. V. 10. P. 1250. doi: 10.3389/fneur.2019.01250. eCollection 2019. PubMed PMID: 31849817; PubMed Central PMCID: PMC6901665.
357. *Sheng J., Liu S., Qin H., Li B., Zhang X.* Drug-Resistant Epilepsy and Surgery // *Curr. Neuropharmacol.* 2018. V. 16 (1). P. 17–28. doi:10.2174/1570159X15666170504123316.
358. *Shimamoto S., Wu C., Sperling M.R.* Laser interstitial thermal therapy in drug-resistant epilepsy // *Curr. Opin. Neurol.* 2019. V. 32 (2). P. 237–245. doi:10.1097/WCO.0000000000000662.
359. *Shon Y.M., Lim S.C., Lim S.H.* Therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on non-lesional focal refractory epilepsy // *J. Clin. Neurosci.* 2019. V. 63. P. 130–133. doi:10.1016/j.jocn.2019.01.025.
360. *Sidhu M.K., Duncan J.S., Sander J.W.* Neuroimaging in epilepsy // *Curr. Opin. Neurol.* 2018. V. 31 (4). P. 371–378. doi:10.1097/WCO.0000000000000568.
361. *Silva B., Canas-Simião H., Cordeiro S., Velosa A., Oliveira-Maia A.J., Barahona-Corrêa J.B.* Determinants of quality of life in patients with drug-resistant focal epilepsy // *Epilepsy Behav.* 2019. V. 100 (Pt. A). P. 106–525. doi:10.1016/j.yebeh.2019.106525.
362. *Sisodiya S.M.* Malformations of cortical development: burdens and insights from important causes of human epilepsy // *Lancet Neurol.* 2004. V. 3 (1). P. 29–38. doi:10.1016/s1474-4422(03)00620-3.
363. *Sisterson N.D., Wozny T.A., Kokkinos V., Constantino A., Richardson R.M.* Closed-Loop Brain Stimulation for Drug-Resistant Epilepsy: Towards an Evidence-Based Approach to Personalized Medicine // *Neurotherapeutics.* 2019. V. 16 (1). P. 119–127. doi:10.1007/s13311-018-00682-4.
364. *Skarpaas T.L., Jarosiewicz B., Morrell M.J.* Brain-responsive neurostimulation for epilepsy (RNS® System) // *Epilepsy Res.* 2019. V. 153. P. 68–70. doi:10.1016/j.eplepsyres.2019.02.003.

365. *Smith J.R., VanderGriff A., Fountas K.* Temporal lobotomy in the surgical management of epilepsy: technical report // *Neurosurgery*. 2004. V. 54 (6). P. 1531–1536. doi:10.1227/01.neu.0000.125329.54172.2d.
366. *Smyth M.D., Vellimana A.K., Asano E., Sood S.* Corpus callosotomy-Open and endoscopic surgical techniques // *Epilepsia*. 2017. V. 58. Suppl 1. P. 73–79. doi:10.1111/epi.13681.
367. *Song L., Liu F., Liu Y., Zhang R., Ji H., Jia Y.* Clonazepam add-on therapy for drug-resistant epilepsy // *Cochrane Database Syst Rev*. 2020. V. 4 (4). CD012253. Published 2020 Apr 20. doi:10.1002/14651858.CD012253.pub3.
368. *Sotero de Menezes M.A., Connolly M., Bolanos A. et al.* Temporal lobectomy in early childhood: the need for long-term follow-up // *J. Child. Neurol.* 2001. V. 16 (8). P. 585–590. doi:10.1177/088307380101600809.
369. *Souirti Z., Sghir A., Belfkih R., Messouak O.* Focal drug-resistant epilepsy: Progress in care and barriers, a Moroccan perspective // *J. Clin. Neurosci.* 2016. V. 34. P. 276–280. doi:10.1016/j.jocn.2016.08.002.
370. *Sourbron J., Klinkenberg S., van Kuijk S.M.J. et al.* Ketogenic diet for the treatment of pediatric epilepsy: review and meta-analysis // *Childs Nerv. Syst.* 2020. V. 36 (6). P. 1099–1109. doi: 10.1007/s00381-020-04578-7. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32173786.
371. *Stefanatou M., Gatzonis S., Peskostas A., Paraskevas G., Koutroumanidis M.* Drug-responsive versus drug-refractory mesial temporal lobe epilepsy: a single-center prospective outcome study // *Postgrad. Med. J.* 2019. V. 131 (7). P. 479–485. doi: 10.1080/00325481.2019.1663126.
372. *Stevelink R., Sanders M.W., Tuinman M.P. et al.* Epilepsy surgery for patients with genetic refractory epilepsy: a systematic review // *Epileptic Disord.* 2018. V. 20 (2). P. 99–115. doi: 10.1684/epd.2018.0959. PMID: 29620010.
373. *Strzelczyk A., Steinig I., Willems L.M. et al.* Treatment of refractory and super-refractory status epilepticus with brivaracetam: A cohort study from two German university hospitals // *Epilepsy Behav.* 2017. V. 70 (Pt. A). P. 177–181.

- doi: 10.1016/j.yebeh.2017.03.028. Epub 2017 Apr 17. PMID: 28427029.
374. *Sulak D., Saneto R., Goldstein B.* The current status of artisanal cannabis for the treatment of epilepsy in the United States // *Epilepsy Behav.* 2017. V. 70 (Pt. B). P. 328–333. doi:10.1016/j.yebeh.2016.12.032.
375. *Sun F.T., Morrell M.J., Wharen R.E. Jr.* Responsive cortical stimulation for the treatment of epilepsy // *Neurotherapeutics.* 2008. V. 5 (1). P. 68–74. doi:10.1016/j.nurt.2007.10.069.
376. *Sun F.T., Morrell M.J.* The RNS System: responsive cortical stimulation for the treatment of refractory partial epilepsy // *Expert. Rev. Med. Devices.* 2014. V. 11 (6). P. 563–572. doi: 10.1586/17434440.2014.947274.
377. *Sun Y., Seneviratne U., Perucca P. et al.* Generalized polyspike train: An EEG biomarker of drug-resistant idiopathic generalized epilepsy // *Neurology.* 2018. V. 91(19). e1822–e1830. doi: 10.1212/WNL.0000000000006472. Epub 2018 Oct 12. Erratum in: *Neurology.* 2018 Dec 11;91(24):1117. PMID: 30315071.
378. *Tandon N., Esquenazi Y.* Resection strategies in tumoral epilepsy: is a lesionectomy enough? // *Epilepsia.* 2013. V. 54. Suppl 9. P. 72–78. doi:10.1111/epi.12448.
379. *Tassinari C.A., Cincotta M., Zaccara G., Michelucci R.* Transcranial magnetic stimulation and epilepsy // *Clin. Neurophysiol.* 2003. V. 114 (5). P. 777–798. doi:10.1016/s1388-2457(03)00004-x.
380. *Tavakol S., Royer J., Lowe A.J., Bonilha L. et al.* Neuroimaging and connectomics of drug-resistant epilepsy at multiple scales: From focal lesions to macroscale networks // *Epilepsia.* 2019. V. 60 (4). P. 593–604. doi: 10.1111/epi.14688. Epub 2019 Mar 19. PMID: 30889276; PMCID: PMC6447443.
381. *Tekturk P., Erdogan E.T., Kurt A. et al.* Transcranial direct current stimulation improves seizure control in patients with Rasmussen encephalitis // *Epileptic Disord.* 2016. V. 18 (1). P. 58–66. doi: 10.1684/epd.2016.0796. PMID: 26842560.
382. *Tekturk P., Erdogan E.T., Kurt A., Vanli-Yavuz E.N. et al.* The effect of transcranial direct current stimulation on seizure

- frequency of patients with mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis // *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2016. V. 149. P. 27–32. doi: 10.1016/j.clineuro.2016.07.014. Epub 2016 Jul 12. PMID: 27450765.
383. *Thaweepoksomboon J., Chinvarun Y., Sakoolnamarka S., Udom-mongkol C., Sithinamsuwan P.* Global Outcomes of Epilepsy Surgery in Drug-Resistant Focal Epilepsy: A Longitudinal Survey // *J. Med. Assoc. Thai.* 2016. V. 99 (7). P. 764–771. PMID: 29901377.
384. *Theochari E., Cock H., Lozsadi D., Galtrey C., Arevalo J., Mula M.* Brivaracetam in adults with drug-resistant epilepsy and psychiatric comorbidities // *Epilepsy Behav.* 2019. V. 90. P. 129–131. doi:10.1016/j.yebeh.2018.11.032.
385. *Thibert R.L., Pfeifer H.H., Larson A.M., Raby A.R. et al.* Low glycemic index treatment for seizures in Angelman syndrome // *Epilepsia.* 2012. V. 53 (9). P. 1498–1502. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03537.x. Epub 2012 Jul 10. PMID: 22779920.
386. *Thom M.* Review: Hippocampal sclerosis in epilepsy: a neuropathology review // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2014. V. 40 (5). P. 520–543. doi: 10.1111/nan.12150. PMID: 24762203; PMCID: PMC4265206.
387. *Tomson T., Söderberg Löfdal K.* Sista pusselbiten på plats i översynen av epilepsivården — Nu finns nya rekommendationer för läkemedelsbehandling [New recommendations for antiepileptic drug therapy: the last piece in the review of epilepsy care] // *Lakartidningen.* 2020. V. 117. FWWZ. Swedish. PMID: 31935046.
388. *Torres C.V., Iza-Vallejo B., Navas-García M. et al.* Estimulación cerebral profunda en la epilepsia farmacorresistente [Deep brain stimulation in drug-resistant epilepsy] // *Rev. Neurol.* 2020. V. 70 (5) P. 183–192. doi:10.33588/rn.7005.2019395.
389. *Tóth M., Janszky J.* Intracranialis EEG-monitorozási eljárások [Intracranial EEG monitoring methods] // *Ideggyogy Sz.* 2020. V. 73 (3–4). P. 79–83. doi:10.18071/isz.73.0079.
390. *Traylor J.I., Johnson G.S., Ashour R., Ghafoori P., Buchanan R.J.* Volume-Staged CyberKnife Stereotactic Radiosurgery for

- Treatment of Drug-Resistant Epilepsy for a Spetzler-Martin Grade V Arteriovenous Malformation: A Case Report and Review of the Literature // *World Neurosurg.* 2019. V. 125. P. 329–332. doi:10.1016/j.wneu.2019.01.296.
391. *Trevathan E., Ellen R.* Grass Lecture: Rapid EEG analysis for intensive care decisions in status epilepticus // *Am. J. Electroneurodiagnostic Technol.* 2006. V. 46 (1). P. 4–17. PMID: 16605169.
392. *Ułamek-Kozioł M., Czuczwar S.J., Januszewski S., Pluta R.* Ketogenic Diet and Epilepsy // *Nutrients.* 2019. V. 11 (10). P. 2510. Published 2019 Oct 18. doi:10.3390/nu11102510.
393. *Valentin A., Arunachalam R., Mesquita-Rodrigues A. et al.* Late EEG responses triggered by transcranial magnetic stimulation (TMS) in the evaluation of focal epilepsy // *Epilepsia.* 2008. V. 49 (3). P. 470–480. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01418.x. Epub 2007 Nov 19. PMID: 18028404.
394. *van Berkel A.A., IJff D.M., Verkuyl J.M.* Cognitive benefits of the ketogenic diet in patients with epilepsy: A systematic overview // *Epilepsy Behav.* 2018. V. 87. P. 69–77. doi:10.1016/j.yebeh.2018.06.004.
395. *van Griethuysen R., Hofstra W.A., van der Salm S.M.A. et al.* Safety and efficiency of medication withdrawal at home prior to long-term EEG video-monitoring // *Seizure.* 2018. V. 56. P. 9–13. doi:10.1016/j.seizure.2018.01.016.
396. *van Mierlo P., Höller Y., Focke N.K., Vulliemoz S.* Network Perspectives on Epilepsy Using EEG/MEG Source Connectivity // *Front Neurol.* 2019. V. 10. P. 721. Published 2019 Jul 17. doi:10.3389/fneur.2019.00721.
397. *Vecht C., Duran-Peña A., Houillier C. et al.* Seizure response to perampanel in drug-resistant epilepsy with gliomas: early observations // *J. Neurooncol.* 2017. V. 133 (3). P. 603–607. doi:10.1007/s11060-017-2473-1.
398. *Velmurugan J., Nagarajan S.S., Mariyappa N. et al.* Magnetoencephalographic imaging of ictal high-frequency oscillations (80–200 Hz) in pharmacologically resistant focal epilepsy // *Epilepsia.* 2018. V. 59 (1). P. 190–202. doi: 10.1111/epi.13940. Epub 2017 Nov 7. PMID: 29111591.

399. *Vercueil L.* Brain tumor epilepsy: a reappraisal and six remaining issues to be debated // *Rev. Neurol. (Paris)*. 2011. V. 167 (10). P. 751–761. doi:10.1016/j.neurol.2011.08.007.
400. *Verrier R.L., Nearing B.D., Olin B., Boon P., Schachter S.C.* Baseline elevation and reduction in cardiac electrical instability assessed by quantitative T-wave alternans in patients with drug-resistant epilepsy treated with vagus nerve stimulation in the AspireSR E-36 trial // *Epilepsy Behav.* 2016. V. 62. P. 85–89. doi:10.1016/j.yebeh.2016.06.016.
401. *Verrotti A., Loiacono G., Rossi A., Zaccara G.* Eslicarbazepine acetate: an update on efficacy and safety in epilepsy // *Epilepsy Res.* 2014. V. 108 (1). P. 1–10. doi:10.1016/j.eplepsyres.2013.10.005.
402. *Victoroff J.* DSM-III-R psychiatric diagnoses in candidates for epilepsy surgery: lifetime prevalences // *Neuropsychiatry, Neuropsychol Behav. Neurol.* 1994. V. 7. P. 87–97.
403. *Villanueva V., Codina M., Elices E.* Management of epilepsy in oncological patients // *Neurologist*. 2008. V. 14 (6 Suppl 1). S44–S54. doi:10.1097/01.nrl.00000340791.53413.f4.
404. *Villanueva V., Gutiérrez A., García M. et al.* Usefulness of Video-EEG monitoring in patients with drug-resistant epilepsy // *Neurologia*. 2011. V. 26 (1). P. 6–12. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2010.09.029. Epub 2010 Dec 8. PMID: 21163203.
405. *Voll A., Hernández-Ronquillo L., Buckley S., Téllez-Zenteno J.F.* Predicting drug resistance in adult patients with generalized epilepsy: A case-control study // *Epilepsy Behav.* 2015. V. 53. P. 126–130. doi:10.1016/j.yebeh.2015.09.027.
406. *von Lehe M., Wellmer J., Urbach H. et al.* Insular lesionectomy for refractory epilepsy: management and outcome // *Brain*. 2009. V. 132 (Pt 4). P. 1048–1056. doi:10.1093/brain/awp047.
407. *von Oertzen T.J.* PET and ictal SPECT can be helpful for localizing epileptic foci // *Curr. Opin. Neurol.* 2018. V. 31 (2). P. 184–191. doi:10.1097/WCO.0000000000000527.
408. *Vučetić Tadić B., Kravljanić R., Sretenović V., Martić J., Vučkomanović V.* The features of neonatal seizures as predictors of drug-resistant epilepsy in children // *Epilepsy Behav.* 2020. V. 106. P. 107004. doi:10.1016/j.yebeh.2020.107004.

409. *Wada J.* A new method for the determination of the side of cerebral speech dominance. A preliminary report of the intra-carotid injection of sodium amytal in man. Igaku to Seibutsugaki, Tokyo, 1949. V. 14. P. 221–222.
410. *Wang X., Du J., Wang D., Xu C. et al.* Long-term outcome of unilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for a patient with drug-resistant focal myoclonic seizure // *Ann. Transl. Med.* 2020. V. 8 (1). P. 18. doi: 10.21037/atm.2019.12.43. PMID: 32055609; PMCID: PMC6995734.
411. *Weil A.G., Fallah A., Lewis E.C., Bhatia S.* Medically resistant pediatric insular-opercular/perisylvian epilepsy. Part 1: invasive monitoring using the parasagittal transinsular apex depth electrode // *J. Neurosurg Pediatr.* 2016. V. 18 (5). P. 511–522. doi:10.3171/2016.4.PEDS15636.
412. *Wen H.T., Da Róz L.M., Rhoton A.L. Jr, Castro L.H., Teixeira M.J.* Frontal Lobe Decortication (Frontal Lobectomy with Ventricular Preservation) in Epilepsy-Part 1: Anatomic Landmarks and Surgical Technique // *World Neurosurg.* 2017. V. 98. P. 347–364. doi:10.1016/j.wneu.2016.10.090.
413. *Whiting A.C., Cavallo C., Rubel N. et al.* Multiple Subpial Transections in Eloquent Cortex for Refractory Epilepsy: 2-Dimensional Operative Video. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*. 2019. opz318. doi:10.1093/ons/opz318.
414. 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.
415. *Wiebe S., Blume W.T., Girvin J.P., Eliasziw M.; Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group.* A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy // *N. Engl. J. Med.* 2001. V. 345 (5). P. 311–318. doi: 10.1056/NEJM200108023450501. PMID: 11484687.
416. *Wieser H.G.; ILAE Commission on Neurosurgery of Epilepsy.* ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis // *Epilepsia.* 2004. V. 45 (6). P. 95–714. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.09004.x. PMID: 15144438.
417. *Wu C.C., Tsai M.H., Chu Y.J. et al.* The role of targeted gene panel in pediatric drug-resistant epilepsy // *Epilepsy Behav.* 2020. V. 106. P. 107003. doi:10.1016/j.yebeh.2020.107003.

418. Wu K., Wang Z., Zhang Y., Yao J., Zhang Z. Transcutaneous vagus nerve stimulation for the treatment of drug-resistant epilepsy: a meta-analysis and systematic review // ANZ J. Surg. 2020. V. 90 (4). P. 467–471. doi:10.1111/ans.15681.
419. Wychowski T., Hussain A., Tivarus M.E. et al. Qualitative analysis of double inversion recovery MRI in drug-resistant epilepsy // *Epilepsy Res.* 2016. V. 127. P. 195–199. doi:10.1016/j.eplepsyres.2016.09.001.
420. Xue F., Chen T., Sun H. Postoperative Outcomes of Magnetic Resonance Imaging (MRI)-Guided Laser Interstitial Thermal Therapy (LITT) in the Treatment of Drug-Resistant Epilepsy: A Meta-Analysis // *Med. Sci. Monit.* 2018. V. 24. P. 9292–9299. Published 2018 Dec 21. doi:10.12659/MSM.911848.
421. Xue-Ping W., Hai-Jiao W., Li-Na Z., Xu D., Ling L. Risk factors for drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis // *Medicine (Baltimore)*. 2019. V. 98 (30). e16402. doi:10.1097/MD.00000000000016402.
422. Yamagata K., Hirose Y., Tanaka K. et al. Anesthetic Management of a Patient With a Vagal Nerve Stimulator // *Anesth. Prog.* 2020. V. 67 (1). P. 16–22. doi: 10.2344/anpr-66-03-02. PMID: 32191509; PMCID: PMC7083113.
423. Yan H., Toyota E., Anderson M., Abel T.J. et al. A systematic review of deep brain stimulation for the treatment of drug-resistant epilepsy in childhood // *J. Neurosurg Pediatr.* 2018. V. 23 (3). P. 274–284. doi: 10.3171/2018.9.PEDS18417. PMID: 30544364.
424. Yáñez A., Morales E., Galdames D. et al. Lobectomía temporal en epilepsias parciales refractarias. Comunicación de cuatro casos [Temporal lobectomy in refractory partial epilepsy. Report of 4 cases] // *Rev. Med. Chil.* 1994. V. 122 (2). P. 186–192. Spanish. PMID: 8085084.
425. Yang D., Du Q., Huang Z., Li L. et al. Transcranial Direct Current Stimulation for Patients With Pharmacoresistant Epileptic Spasms: A Pilot Study // *Front. Neurol.* 2019. V. 10. P. 50. doi: 10.3389/fneur.2019.00050. PMID: 30804872; PMCID: PMC6370643.
426. Yang X., Liu Q., Yang Q. et al. Comparison of seizure outcomes and safety between anterior temporal lobotomy and lobectomy

- in patients with temporal lobe epilepsy // *Neurol. Res.* 2020. V. 42 (2). P. 164–169. doi: 10.1080/01616412.2020.1711649. Epub 2020 Jan 15. PMID: 31939712.
427. *Yıldız E.P., Hızlı Z., Bektaş G., Ulak-Özkan M. et al.* Efficacy of rufinamide in childhood refractory epilepsy // *Turk. J. Pediatr.* 2018. V. 60 (3). P. 238–243. doi: 10.24953/turk-jped.2018.03.002. PMID: 30511535.
428. *Yoo J.Y., Panov F.* Identification and Treatment of Drug-Resistant Epilepsy // *Continuum (Minneap Minn)*. 2019. V. 25 (2). P. 362–380. doi:10.1212/CON.0000000000000710.
429. *Yu L., Liao W.P., Yi Y.H., Qiu G.* ABCB1 G2677T/A polymorphism is associated with the risk of drug-resistant epilepsy in Asians // *Epilepsy Res.* 2015. V. 115. P. 100–108. doi:10.1016/j.eplesyres.2015.05.015.
430. *Zamani G.R., Mohammadi M., Ashrafi M.R. et al.* The effects of classic ketogenic diet on serum lipid profile in children with refractory seizures // *Acta Neurol. Belg.* 2016. V. 116 (4). P. 529–534. doi: 10.1007/s13760-016-0601-x. Epub 2016 Jan 20. PMID: 26791878.
431. *Zhao R., Xue P., Zhou Y. et al.* Application of Robot-Assisted Frameless Stereoelectroencephalography Based on Multimodal Image Guidance in Pediatric Refractory Epilepsy: Experience of a Pediatric Center in a Developing Country // *World Neurosurg.* 2020. V. 140. e161–e168. doi: 10.1016/j.wneu.2020.04.218. Epub 2020 May 8. PMID: 32389862.
432. *Zhu H., Zhang M., Fu Y., Long H. et al.* Effects of AQP4 and KCNJ10 Gene Polymorphisms on Drug Resistance and Seizure Susceptibility in Chinese Han Patients with Focal Epilepsy // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2020. V. 16. P. 119–129. doi: 10.2147/NDT.S231352. PMID: 32021205; PMCID: PMC6957104.
433. *Лунатова Л.В., Алексеева Д.В.* Применение антиоксидантов в комплексной терапии больших фармакорезистентной эпилепсией // Сборник методических рекомендаций. Санкт-Петербург, 2018. С. 80–95.
434. *Петухова И.С.* Особенности медикаментозной коррекции астенического синдрома у больных с симптомати-

Литература

- ческой эпилепсией // Экспериментальная и клиническая медицина. 2016. № 4. С. 108–111.
435. Котова О.В. Когнитивный дефицит при эпилепсии // РМЖ. 2011. №30. С. 1936.
436. Отчет о результатах клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения по протоколу DBF-01/10 «Многоцентровое рандомизированное двойное слепое в параллельных группах плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности, безопасности и переносимости препарата Дибуфелон® в качестве вспомогательной терапии у пациентов с парциальными эпилептическими приступами». 2017.

Для заметок

Для заметок

Научное издание

**Котов Алексей Сергеевич,
Фирсов Константин Владимирович**

ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНАЯ ЭПИЛЕПСИЯ

Руководство для врачей

Санитарно-эпидемиологическое заключение
№ 77.99.60.953.Д.008014.07.09 от 08.07.2009 г.

Подписано в печать 19.07.2021. Формат 84 × 108/32.
Бумага офсетная. Печать офсетная.
Объем 5 печ. л. Тираж 500 экз. Заказ №

ООО «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.MedBook.ru>
Интернет-магазин: www.medbook.ru

Книга почтой на Украине: а/я 4539, г. Винница, 21037
E-mail: maxbooks@svitonline.com
Телефоны: +380688347389, 8(0432)660510

Отпечатано в полном соответствии с качеством
предоставленного электронного оригинал-макета
в типографии филиала АО «ТАТМЕДИА» ПИК «Идел-Пресс».
420066, г. Казань, ул. Декабристов, 2

ISBN 978-5-907098-54-1

