

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И АЛГОРИТМЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ / ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

### COVID-19

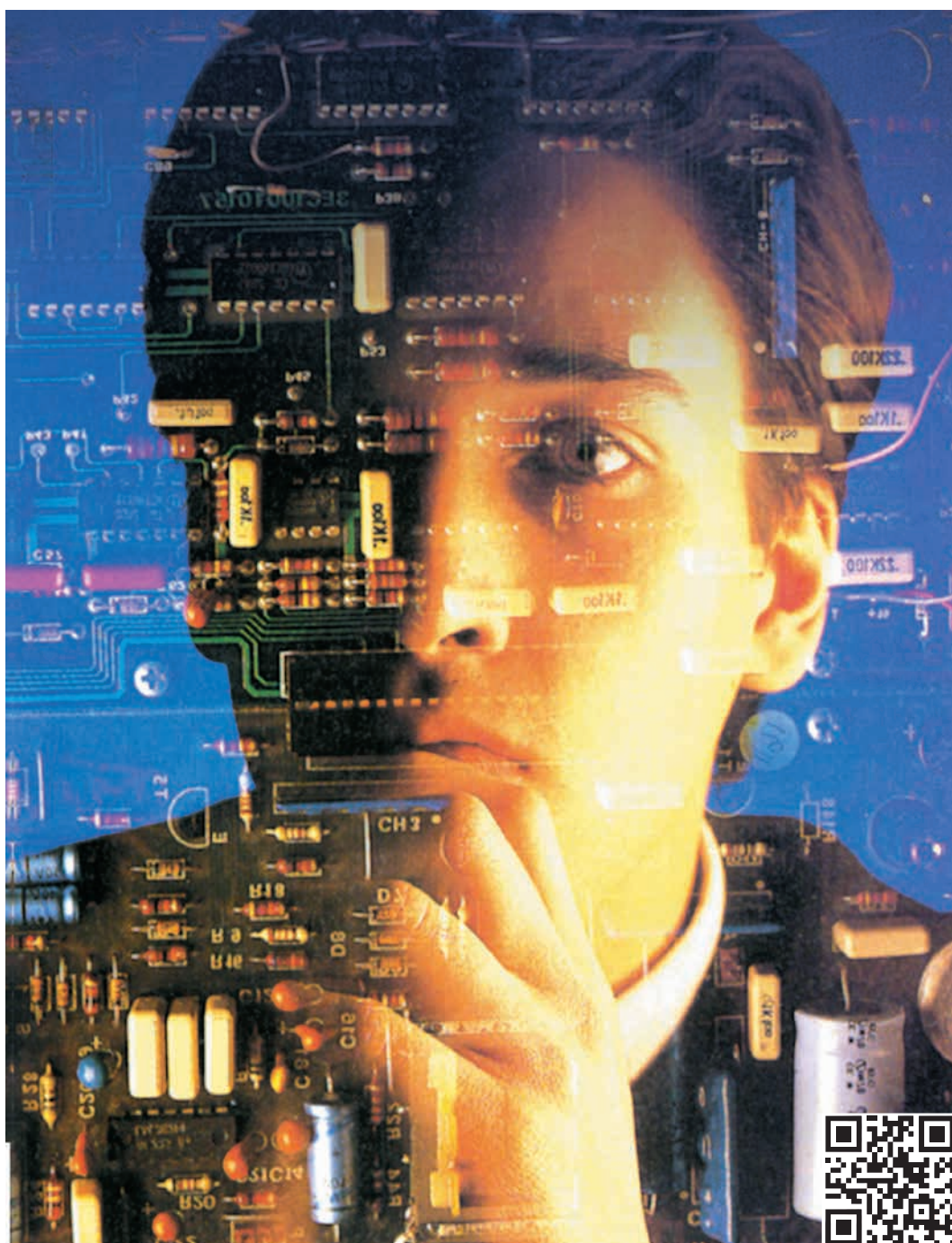
Вакцинация беременных: оперативная информация; региональные аспекты вакцинопрофилактики в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции

### ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Холестатические заболевания печени: алгоритмы диагностики и лечения; гетеротопия слизистой оболочки желудка в проксимальном отделе пищевода; потенциальная роль кишечной микробиоты в формировании болезни Альцгеймера

### РЕВМАТОЛОГИЯ

Влияние бессимптомной гиперурикемии на течение коморбидной патологии у пациентов с остеоартритом; кардиоваскулярная безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов



# Содержание

## COVID-19

<b>Вакцинация беременных против COVID-19: оперативная информация</b> А.Л. Заплатников, А.А. Гирина	4
---	---

<b>Региональные аспекты вакцинопрофилактики в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19</b> А.В. Дмитриев, Н.В. Федина, Р.А. Гудков, В.И. Петрова, А.Л. Заплатников	5
--	---

<b>Пандемия новой коронавирусной инфекции в Кабардино-Балкарской Республике. Опыт региона</b> М.С. Шогенова, С.Х. Хутуева, И.Б. Тлупова, М.А. Аккиева, Л.С. Шогенова	9
---	---

<b>C-реактивный белок в оценке пациентов с респираторными симптомами до и в период пандемии COVID-19</b> Е.А. Андреева	14
---	----

<b>Пациент с ГЭРБ после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Рациональная фармакотерапия на клиническом примере</b> И.Г. Пахомова	18
---	----

## БОЛЕЗНИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

<b>Роль неинвазивной вентиляции легких в комплексной терапии больных хронической обструктивной болезнью легких с гиперкапнической дыхательной недостаточностью</b> Н.А. Кузубова, О.Н. Титова, Д.Б. Складорова	23
---	----

<b>Опыт применения препарата инозин пранобекс у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями</b> Е.В. Мелехина, А.Д. Музыка, Ж.Б. Понежева, А.В. Горелов	27
---	----

## НЕВРОЛОГИЯ

<b>Фармакорезистентная эпилепсия. Клиническая лекция</b> А.С. Котов, К.В. Фирсов, Е.А. Санду	33
---	----

## БОЛЕВОЙ СИНДРОМ

<b>Разработка инновационной программы для профилактики суставного болевого синдрома у пациентов с высокими рисками его возникновения в амбулаторной практике</b> М.А. Страхов, А.А. Шишкин, В.А. Бондаренко, Н.В. Загородний, К.А. Егиазарян, А.А. Ахпашев, Т.Г. Гаев, Н.В. Шевалева, В.Ю. Левков	40
---	----

<b>Проблемы безопасности лечения пациентов с дорсалгией</b> П.Р. Камчатнов, А.В. Чугунов, З.А. Ашалмагомедова, А.М. Шемшединова	48
---	----

<b>Ассоциация вируса герпеса человека 6 типа с синдромом хронической тазовой боли: клиническое наблюдение</b> В.П. Ковальк, К.И. Юрлов, М.А. Гомберг, А.Н. Шувалов, В.В. Малиновская, А.А. Куц	53
--	----

## РЕВМАТОЛОГИЯ

<b>Влияние бессимптомной гиперурикемии на течение коморбидной патологии у пациентов с остеоартритом и возможности ее коррекции</b> В.И. Мазуров, И.З. Гайдукова, Р.А. Башкинов, А.Ю. Фонтуренко, М.С. Петрова, О.В. Инамова	56
--	----

<b>Эффективность и безопасность использования фенилбутазона для внутримышечного введения при остеоартрите коленного сустава</b> В.А. Нестеренко, А.Е. Каратеев, В.А. Зеленев, Е.Г. Зоткин	63
---	----

<b>Место и роль парентеральной формы хондроитина сульфата в терапии остеоартрита: мультидисциплинарный Консенсус</b> А.М. Лиля, О.Н. Ткачева, А.В. Наумов, Л.И. Алексеева, А.Ю. Кочиш, Ю.В. Котовская, А.П. Рачин, И.В. Сарвилина	68
--	----

<b>Кардиоваскулярная безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов</b> Н.В. Чичасова, А.М. Лиля	75
---	----

## ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

<b>Холестатические заболевания печени: алгоритмы диагностики и лечения</b> Т.Е. Полунина	81
---	----

<b>Гетеротопия слизистой оболочки желудка в проксимальном отделе пищевода: исторический ракурс и современный взгляд</b> А.И. Долгушина, А.О. Хихлова, Е.Р. Олевская, О.В. Науменко	87
--	----

<b>Потенциальная роль кишечной микробиоты в формировании болезни Альцгеймера</b> Г.Р. Бикбавова, С.И. Лопата, М.Б. Кидалов, В.А. Ахмедов	93
--	----

## ГЕРИАТРИЯ

<b>Дефицит и недостаточность витамина D, факторы риска и его коррекция у людей пожилого возраста</b> Ю.А. Сафонова, Н.В. Торопцова	96
---	----

## ХИРУРГИЯ

<b>Интегральные гематологические индексы как маркер развития пострезекционной печеночной недостаточности</b> С.С. Дунавская, К.В. Сачивко, А.А. Косик, М.А. Бережная, А.Н. Наркевич	101
---	-----

# Фармакорезистентная эпилепсия. Клиническая лекция

Д.м.н. А.С. Котов, к.псих.н. К.В. Фирсов, Е.А. Санду

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

## РЕЗЮМЕ

В работе проведен анализ определения понятия «фармакорезистентная эпилепсия» (ФРЭ). Отмечена социальная значимость данного заболевания. Дано детальное описание различных видов предикторов фармакорезистентности (генетических особенностей, морфологических субстратов, клинических феноменов, некоторых типичных биомаркеров). Описаны перспективы дальнейшего изучения данных предикторов для скорейшего выявления лиц с ФРЭ. Описаны основные диагностические методики у пациентов с резистентными к лечению формами эпилепсии, включая неинвазивные и малоинвазивные методы пре-хирургической диагностики. Приведены основные методы хирургического лечения (резективные и функциональные), описаны методы и виды инвазивной и неинвазивной стимуляции мозга. Представлены основные типы лечебных диет у пациентов с ФРЭ, такие как классическая кетогенная диета, кетогенная диета со среднецепочечными триглицеридами, модифицированная диета Аткина, диета с низким гликемическим индексом. Описаны основные принципы медикаментозного лечения при ФРЭ. Особо отмечено, что при установлении фармакорезистентности необходимо учитывать не только невозможность достижения стойкой ремиссии приступов, но и наличие выраженных побочных эффектов, которые даже при достижении ремиссии могут вынудить больного отказаться от приема противоэпилептического препарата.

**Ключевые слова:** эпилепсия, фармакорезистентность, предикторы, диагностика, лечение, электростимуляция.

**Для цитирования:** Котов А.С., Фирсов К.В., Санду Е.А. Фармакорезистентная эпилепсия. Клиническая лекция. РМЖ. 2021;6:33–39.

## ABSTRACT

Pharmacoresistant epilepsy. Clinical lecture

A.S. Kotov, K.V. Firsov, E.A. Sandu

M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow

The article analyzes the definition of the concept pharmacoresistant epilepsy (PRE). The social significance of this disease is noted. The article also gives a detailed description of various types of PRE (genetic traits, morphological substrates, clinical phenomena, some typical biomarkers). Further study prospects of these predictors for the early detection of persons with PRE, as well as the main diagnostic methods in patients with pharmacoresistant epilepsy, including non-invasive and minimally invasive procedures of pre-surgical diagnosis are described. The main surgical treatment methods (resective and functional) are given, the method and types of invasive and non-invasive brain stimulation are considered. There are the main types of therapeutic diets in patients with PRE, such as the classic ketogenic diet, medium-chain triglyceride ketogenic diet, the modified Atkins diet, low glycemic diet. Adding that, the article gives the basic principles of pharmacological therapy for PRE. It is particularly noted that in pharmacoresistance, it is necessary to take into account not only the impossibility of achieving a sustained remission of seizures but also the presence of significant adverse events that, even in achieved remission, can force the patient to refuse to take an antiepileptic drug.

**Keywords:** epilepsy, pharmacoresistance, predictors, diagnosis, treatment, electrical stimulation.

**For citation:** Kotov A.S., Firsov K.V., Sandu E.A. Pharmacoresistant epilepsy. Clinical lecture. RMJ. 2021;6:33–39 (in Russ.).

## 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. Установление фармакорезистентности необходимо для назначения современных немедикаментозных методов лечения (оперативное пособие, глубокая стимуляция мозга, стимуляция блуждающего нерва, кетогенная диета). При установлении факта фармакорезистентности эпилепсии необходимо точное выявление возможных причин, так как нередко данная фармакорезистентность является результатом неправильной диагностики, неадекватного противо-

эпилептического лечения или невыполнения больным рекомендаций врача (псевдорезистентность). К сожалению, в реальной клинической практике выявление пациентов с неблагоприятным прогнозом происходит только после длительного безуспешного лечения различными антиэпилептическими препаратами (АЭП).

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

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



В 2010 г. был опубликован доклад целевой группы ILAE, разработавшей консенсусное определение ФРЭ [1]. Сайт ILAE полно представлен только на английском языке, на русском языке данное определение не приведено. В оригинале оно следующее: «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 в адекватных дозах назначенных антиприступных медикаментов (в монотерапии или в комбинации)».

Авторы определения предусматривали его изменение по результатам последующих исследований, однако за 10 лет, прошедших после его принятия, оно не подверглось модификации. 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 в данном определении не учитывается личность пациента. Больной может быть некомплаентным, подвергать себя воздействию провокаторов приступов, аггравировать или симулировать приступы, этим самым создавая впечатление о наличии ФРЭ. Также не учитывается наличие выраженных побочных эффектов, которые даже при достижении ремиссии могут вынудить больного отказаться от приема АПМ.

В реальной практике для врача и пациента основными признаками ФРЭ являются отсутствие стойкой ремиссии приступов и наличие выраженных побочных эффектов.

## Предикторы ФРЭ

Выявление предикторов ФРЭ и изменение на основании этого стратегии лечения у конкретного пациента позволяет избежать потери времени, применения неэффективных АПМ, усугубления тяжести патологии, появления побочных эффектов от лекарственной терапии.

Отсутствие стойкой ремиссии приступов может быть в следующих случаях:

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

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

- ♦ психогенные неэпилептические приступы;
- ♦ обмороки;
- ♦ транзиторные ишемические атаки;
- ♦ эпизоды гипогликемии;
- ♦ мигрень со спутанностью сознания;
- ♦ нарушения сна (двигательные расстройства во сне, нарколепсия и др.);
- ♦ 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 неправильный выбор препарата, неправильную дозу препарата, иррациональную политерапию, нарушения регулярности лечения, отмену препарата с диагностическими целями; к носорогенным — нарушения дозировки лекарств, нарушение выбора лекарств, нарушение гигиенического режима, прекращение приема лекарств. Согласно исследованиям данного автора основными причинами неуспешности лечения явились иррациональная политерапия, неправильная доза препарата, неправильный выбор препарата [2].

К наиболее распространенным, негативно влияющим факторам образа жизни (провокаторам приступов) относятся стресс, депривация сна, физическая активность, прием алкоголя, некомплаентность, замена оригинальных АПМ на аналоги, 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 [3]. Определить данные провокаторы можно уже при первоначальном сборе анамнеза [4].

Постановка диагноза ФРЭ является высокоответственным решением, следовательно, практикующему врачу необходимо знать операциональные предикторы ФРЭ, алгоритм работы с ними.

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ

В настоящее время ведутся исследования генетических предикторов по следующим трем направлениям: развитие побочных эффектов от применения АПМ, отсутствие результатов терапии, эффективность лечения.

Идентификация генетических факторов развития эпилепсии позволяет лучше оценить вероятный прогноз заболевания. Современное обследование, например секвенирование экзона или генома у детей с дебютом эпилептических приступов или у пациентов с фульминантным началом некурабельной эпилепсии, может ускорить и упростить диагностическое исследование.

Несмотря на то что секвенирование всего экзона 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 эпилепсией, ассоциированной с повышением температуры.

Согласно данным R. Stevelink et al. [5] 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 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.

Пациенты, склонные к развитию ФРЭ, могут быть идентифицированы уже в неонатальном и раннем младенческом периоде. Фармакорезистентные неонатальные приступы и метаболически-генетические нарушения являются прогностическими факторами возникновения ФРЭ.

## БИОМАРКЕРЫ

Определение биомаркеров нейровоспаления и нейродегенерации является перспективным направлением

в диагностике ФРЭ. Сывороточные уровни  $\alpha$ -синуклеина и интерлейкина 1 $\beta$  являются потенциальными прогностическими биомаркерами тяжести заболевания у детей с эпилепсией [6]. У пациентов с ФРЭ в циркулирующей крови повышен уровень miR-134 и miR-146a [7].

### СТРУКТУРНЫЕ (МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ) ПРЕДИКТОРЫ

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

#### ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Не менее 30% больных с первичными опухолями головного мозга имеют эпилептические приступы [8]. Нередко судороги являются начальным симптомом опухоли. Наличие приступов может означать прогрессирование опухоли или ее рецидив. Высокий риск развития эпилепсии имеется при медленно растущих опухолях (низкодифференцированных глиомах), геморрагических опухолях и множественных метастазах. Опухоли, расположенные в височной, лобной, теменной областях, чаще вызывают эпилептические приступы, чем расположенные в затылочной. Приступы обычно бывают фокальными с последующей генерализацией и часто фармакорезистентными. Гистопатологические характеристики опухоли и ее локализация являются факторами, влияющими на тяжесть приступов.

Патофизиологическими механизмами развития эпилепсии при опухолях головного мозга могут быть нейрональная и глиальная дисфункции, нарушения сосудистого гомеостаза, изменения ионного обмена и pH.

Фармакорезистентная эпилепсия 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.

Фармакорезистентная эпилепсия 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 ЦНС, наличие ранее существовавшей эпилепсии.

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

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

Более 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 вызы-

вает необходимость проведения инвазивных записей ЭЭГ и повторных операций [9].

#### ПОРОКИ РАЗВИТИЯ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Около 40% ФРЭ вызваны пороками развития коры головного мозга (ПРКГМ) [10]. ПРКГМ — это макроскопические или микроскопические аномалии коры головного мозга, возникающие вследствие прерывания нормальных этапов формирования кортикальной пластинки. В большинстве случаев они генетически детерминированы, но причиной их возникновения могут быть и другие внутриутробные факторы (инфекция, гипоксия, интоксикация).

Основными мальформациями при ФРЭ являются туберозный склероз, очаговая кортикальная дисплазия, гемимегалэнцефалия, лиссэнцефалия, подкорковая ламинарная гетеротопия, перивентрикулярная узловатая гетеротопия, полимикрогирия, шизэнцефалия.

Были идентифицированы отдельные гены, ответственные за различные ПРКГМ (лиссэнцефалию, подкорковую ламинарную гетеротопию, туберозный склероз), что позволило получить представление о том, как мутации генов приводят к аномальной кортикальной цитоархитектуре. Основными клиническими признаками того, что причиной приступов являются мальформации головного мозга, являются задержка развития, постоянный очаговый неврологический дефицит, семейный анамнез задержки развития или эпилепсии, часто встречающиеся приступы с самого начала заболевания, эпизоды эпилептического статуса.

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

#### СОСУДИСТЫЕ МАЛЬФОРМАЦИИ

Среди спектра внутричерепных сосудистых мальформаций особое значение для эпилепсии имеют артериовенозные мальформации (АВМ) и кавернозные мальформации (КМ). Судороги у пациентов с данной патологией могут возникать *de novo* или вторично по отношению к внутримозговому кровоизлиянию. Пациенты с первым в истории приступом, имеющие АВМ или КМ, теперь могут считаться больными эпилепсией в соответствии с критериями ILAE [11].

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

У 45–78% пациентов с АВМ-связанной эпилепсией и у 47–60% пациентов с КМ-связанной эпилепсией можно достичь ремиссии только с помощью АПМ [12].

#### МЕДИАЛЬНЫЙ ВИСОЧНЫЙ СКЛЕРОЗ

При медиальном височном (темпоральном) склерозе (МВС) очаг эпилептогенеза располагается в медиобазальных отделах височной доли — амигдале, гиппокампе (наиболее часто), поясной и зубчатой извилинах.

Основной причиной структурного перерождения височной доли является перинатальное поражение. Гибель нейронов в перинатальном периоде обусловлена сочетанием гипоксии, ишемии и действием некоторых нейротрансмиттеров, в частности глутамата. Факторами высокого риска поражения гиппокампальной области считают

атипичные фебрильные судороги, кортикальные дисплазии, опухоли, мальформации, травмы.

### 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 [13], инфантильные спазмы при туберозном склерозе [14] ассоциированы с повышенной вероятностью фармакорезистентности.

Основными клиническими предикторами наличия ФРЭ 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 с 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 осознания; эпилепсия, не определенная как фокальная или генерализованная; аура у взрослых пациентов с генерализованными приступами; неэффективность начального адекватного применения АПМ; неудачи предшествующей терапии; выраженные побочные эффекты от АПМ; большое количество принимаемых АПМ [15–18].

### Прехирургическая диагностика при ФРЭ

При наличии приступов пациент вначале обращается за помощью к неврологу, а не к хирургу. Однако не всегда применение АПМ бывает успешным, или выявляются жизнеугрожающие морфологические субстраты в головном мозге пациента, которые являются показанием к хирургическому лечению. В таких случаях эпилептологу приходится принимать решение о направлении пациента в специализированный центр, в котором проводится предоперационная оценка с целью определения возможности проведения хирургического пособия по поводу эпилепсии.

Диагностический поиск направлен на определение локализации и размера эпилептогенного очага в головном мозге больных с ФРЭ. Важным является определение вероятности повреждения функционально значимых зон во время операции. Результаты прехирургической диагностики позволяют выработать рациональную тактику лечения также при данных методах.

Протоколы предоперационного обследования индивидуальны в каждой стране. Неинвазивными и малоинвазивными методами прехирургической диагностики при ФРЭ являются рутинная ЭЭГ; ночной ЭЭГ-видеомониторинг; магнитоэнцефалография (МЭГ); рутинная магнитно-резонансная томография (МРТ); функциональная МРТ (ФМРТ); диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография (ДТМРТ); двухфотонная эмиссионная компьютерная томография (ДЭКТ); однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ); диагностическая транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС); внутрикаротидный амобарбиталовый тест (WADA-тест); сфеноидальные электроды; нейропсихологическая оценка.

Инвазивными являются различные методики интракраниальной ЭЭГ; картирование функционально значимых зон коры путем прямой электростимуляции; интраоперационная электрокортикография.

Визуализация источника эпилептиформной активности 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. Помимо локализации эпилептогенного очага, подлежащего резекции, она позволяет установить участок коры головного мозга, не подлежащий удалению. Нейровизуализация у пациентов с ФРЭ требует системного подхода и не может исчерпываться одним, пусть и высокоинформативным, методом.

Использование методов нейровизуализации ограничено их высокой стоимостью, сложностью производства радиофармпрепаратов и недостаточно накопленным опытом в трактовке результатов. Также не следует забывать о принципе «post hoc non est propter hoc» — не все структурные изменения, выявленные при нейровизуализации, являются причиной эпилепсии.

### Медикаментозное лечение при ФРЭ

Примерно у 30% пациентов применение АПМ не позволяет добиться полного контроля приступов [19].

Согласно авторитетному мнению P. 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 [19].

Фармакорезистентная эпилепсия часто резистентна к АПМ, поскольку в ее основе лежат выявленные (при структурных) или необнаруженные (при неизвестной этиологии) очаговые поражения мозга. При резидуальном поражении патологический процесс в веществе мозга закончился в прошлом, и на момент развития эпилепсии имеют место процессы рубцевания, глиоза, аксонального спрутинга и ремоделирования межнейронных контактов, что служит основой формирования и поддержания активности эпилептогенного очага. Процессуальное же поражение головного мозга подразумевает текущий процесс повреждения мозговых структур, постоянно увеличивающий число потенциально эпилептогенных нейронов.

При определении тактики антиэпилептической терапии следует стремиться к назначению минимального количества препаратов, используя режим монотерапии или рациональной дуотерапии, руководствуясь принципом «максимум эффективности при минимуме побочных эффектов». Также необходимо учитывать ранее обсуждавшиеся предикторы ФРЭ.

В настоящее время новые АПМ применяются преимущественно в дополнительной терапии при ФРЭ. Наиболее часто осуществляется комбинированная терапия АПМ с разными механизмами действия.



В случае проведения правильного алгоритма диагностики и лечения, использования всех потенциальных возможностей новых АПМ, порой даже смены лекарственной формы препарата, в истории болезни потерявшего всякую надежду пациента драматичное слово «фармако-резистентность» может смениться на «псевдофармако-резистентность».

Согласно рекомендациям 2018 г. Американской академии неврологии (American Academy of Neurology) и Американского общества эпилепсии (American Epilepsy Society) для снижения частоты приступов у пациентов с ФРЭ эффективны следующие препараты [20]:

*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, эсикарбазепин и топирамат пролонгированного высвобождения при ФРЭ у взрослых; ламотриджин немедленного и пролонгированного высвобождения при генерализованной эпилепсии у взрослых. Левитирацетам (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 мес. — 4 года).

## ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ФРЭ

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 нейропсихологического дефицита.

Контроль над приступами удается достичь примерно у 70% оперированных пациентов [21].

За последние несколько лет были достигнуты значительные успехи в области малоинвазивных хирургических методов лечения ФРЭ. Данные процедуры имеют значительные преимущества перед открытой хирургией, заключающиеся 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. Для лечения ФРЭ также используется стереотаксическая радиохirurgия (кибернож).

Выделяют две основные группы операций: резективные и функциональные. При *резективных операциях* удаляют эпилептогенную зону. 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 границей этого субстрата, что требует ее определения функциональными методами диагностики. Резекция может быть ру-

тинная, лазерная или радиочастотная (кибернож). Основными резективными операциями являются лоботомия, гемисферэктомия, лезионэктомия.

При *функциональных операциях* осуществляют рассечение анатомических и функциональных связей между отделами головного мозга. Основными операциями являются лейкотомия, каллозотомия и осуществление субпиальных насечек.

## ИНВАЗИВНАЯ НЕЙРОСТИМУЛЯЦИЯ ПРИ ФРЭ

Многим пациентам провести резективное или функциональное хирургическое вмешательство не представляется возможным, поскольку эпилептогенный субстрат находится в функционально значимых отделах коры. В таких ситуациях используют паллиативные хирургические методы лечения: стимуляцию глубоких структур головного мозга, блуждающего нерва, кортикальную ответную стимуляцию.

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

При *стимуляции глубоких структур* головного мозга (Deep brain stimulation — DBS) генератор посылает импульсы к электродам, расположенным в глубоких структурах головного мозга (ядра таламуса, восходящая часть ретикулярной формации, гиппокамп).

Инвазивная стимуляция переднего ядра таламуса и гиппокампа по эффективности превосходит неинвазивные методы нейромодуляции, такие как чрескожная стимуляция вагуса (Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation — t-VNS) и транскраниальная магнитная стимуляция (Transcranial Magnetic Stimulation — TMS) [22].

При *стимуляции блуждающего нерва* (Vagus nerve stimulation — VNS) под кожу пациента в области ключицы имплантируют миниатюрное электронное устройство, генерирующее 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.

VNS является приемлемым вариантом паллиативного лечения для пациентов с ФРЭ, не являющихся кандидатами на хирургическое вмешательство или не излечившихся после операции. Побочными эффектами данной методики являются изменение сердечного ритма, дискомфорт в области шеи, кашель, охриплость голоса, нарушения глотания, обструктивное апноэ сна.

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

Удаление имплантата требуется при инфицировании, экстрезии кожи, послеоперационной гематоме, отторжении имплантата.

*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 [23].

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. Это позволяет осуществлять постоянный амбулаторный электрографический мониторинг в течение многих лет, что дает беспрецедентное представление о динамике эпилепсии у конкретного пациента. 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 рисками побочных эффектов, электростимуляция направлена на определенные участки мозга, участвующие в приступе. Кроме того, ответная стимуляция обеспечивает временную специфичность. Лечение проводится по мере необходимости, что потенциально снижает вероятность функционального нарушения или привыкания из-за непрерывного лечения.

В отличие от VNS и таламической DBS, при применении которых электроды располагаются в стандартных местах, при CRS расположение электродов определяют с учетом знания зоны начала приступа.

### Неинвазивная нейростимуляция при ФРЭ

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

Во время *транскраниальной магнитной стимуляции* (ТМС) 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 [24]. ТМС может быть дополнением к традиционным методам лечения ФРЭ.

Наиболее распространенными побочными явлениями ТМС являются головная боль и приступы во время терапевтического сеанса.

*Транскраниальная электрическая стимуляция* (ТЭС) может быть выполнена с использованием постоянного или переменного тока. При ТЭС постоянным током модулируются мембранные потенциалы нейронов и, следовательно, изменяется возбудимость коры головного мозга. Катодная стимуляция приводит к кортикальному торможению, что особенно важно при лечении ФРЭ [25].

*Чрескожная стимуляция блуждающего нерва* — неинвазивный метод стимуляции левой ушной ветви блуждающего нерва, является альтернативой инвазивной стимуляции вагуса и может применяться при лечении ФРЭ. Преимуществами данного метода являются безопасность, экономичность и возможность широкого применения. Побочные явления обычно умеренные и включают головную боль, боль в ухе, эритему в месте нанесения, головокружение, усталость и тошноту.

### ДИЕТОТЕРАПИЯ ПРИ ФРЭ

Кетогенная диета (КД) уже давно используется в качестве терапевтического подхода при ФРЭ. Существуют различные типы КД с некоторыми различиями в их составе, которые включают классическую КД, среднецепочечную триглицеридную КД, модифицированную диету Аткина и диету с низким гликемическим индексом [26]. Альтернативные и более гибкие варианты КД разработаны для того, чтобы сделать лечение легким и приемлемым, предоставить его (при одновременном снижении побочных эффектов) более широкой группе пациентов с ФРЭ.

Кетогенная диета — это диета с высоким содержанием жиров, низким содержанием углеводов и белка. При метаболизме окисляется большое количество жиров и образуется избыток кетоновых тел, что приводит к повышенной кислотности крови — кетоацидозу. Считается, что кетоны обеспечивают нейроны и астроциты более эффективным источником энергии, чем глюкоза, что приводит к благоприятным метаболическим изменениям, таким как повышение уровня аденозина, что может повлиять на контроль приступов. КД также может оказывать антиоксидантное действие.

При соблюдении данной диеты нужно учитывать следующие правила:

1. Снижается количество потребляемых углеводов и белков, но увеличивается количество жиров. Соотношение жиров к белкам и углеводам должно составлять 4:1.
2. Увеличивается потребление БАДов и витаминных комплексов, особенно богатых витаминами группы В.
3. Прием пищи осуществляется небольшими порциями, чтобы не перегружать желудок трудноперевариваемой жирной пищей.
4. Запрещается употреблять жареную, острую и маринованную пищу.
5. Рекомендуются 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 мо-



чевого пузыря, почек, печени, поджелудочной железы, желудка, кишечника.

Диета является лишь дополняющим лечением методом, а не самостоятельной технологией избавления от приступов эпилепсии. При применении данного метода лечения требуется работа междисциплинарной бригады специалистов.

При принятии решения о применении конкретного типа диеты следует учитывать, помимо ее эффективности, также затраты, предпочтения и безопасность лечения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность исследования ФРЭ несомненна. Однако концептуальный аппарат и методические аспекты ее изучения разработаны в недостаточной степени.

В практической деятельности при установлении фармакорезистентности необходимо учитывать не только невозможность достижения стойкой ремиссии приступов, но и наличие выраженных побочных эффектов, которые даже при достижении ремиссии могут вынудить больного отказаться от приема АПМ. Также необходимо учитывать особенности личности пациента, который может быть некомплаентным, подвергать себя воздействию провокаторов приступов, агgravировать или симулировать приступы, этим самым создавая впечатление о наличии ФРЭ.

## Литература

1. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg A.T. et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069-1077. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x.
2. Зенков Л.Р. Лечение фармакорезистентных эпилепсий. *PMJ*. 2001;7:301. [Zenkov L.R. The treatment of pharmacoresistant epilepsy. *RMJ*. 2001;7:301 (in Russ.).]
3. Котов А.С., Толстова Н.В. Провокаторы приступов у взрослых больных с симптоматическими и криптогенными фокальными эпилепсиями. *Клиническая неврология*. 2010;1:17-21 [Kotov A.S., Tolstova N.V. Provocateurs of seizures in adult patients with symptomatic and cryptogenic focal epilepsy. *Clinical neurology*. 2010;1:17-21 (in Russ.).]
4. Котов А.С., Фирсов К.В. Сбор анамнеза и осмотр у пациентов с эпилепсией. Клиническая лекция. *PMJ*. Медицинское обозрение. 2019;7:4-7. [Kotov A.S., Firsov K.V. History taking and examination in epilepsy (clinical lecture). *RMJ*. *Medical Review*. 2019;7:4-7 (in Russ.).]
5. Stevelink R., Sanders M.W., Tuinman M.P. et al. Epilepsy surgery for patients with genetic refractory epilepsy: a systematic review. *Epileptic Disord*. 2018;20(2):99-115. DOI: 10.1684/epd.2018.0959.
6. Choi J., Kim S.Y., Kim H. et al. Serum  $\alpha$ -synuclein and IL-1 $\beta$  are increased and correlated with measures of disease severity in children with epilepsy: potential prognostic biomarkers? *BMC Neurol*. 2020;20(1):85. DOI: 10.1186/s12883-020-01662-y.
7. Leontariti M., Avgeris M., Katsarou M.S. et al. Circulating miR-146a and miR-134 in predicting drug-resistant epilepsy in patients with focal impaired awareness seizures. *Epilepsia*. 2020;61(5):959-970. DOI:10.1111/epi.16502.
8. Villanueva V., Codina M., Elices E. Management of epilepsy in oncological patients. *Neurologist*. 2008;14(6 Suppl 1): S44-S54. DOI: 10.1097/01.nrl.0000340791.53413.f4.
9. Brogna C., Gil Robles S., Duffau H. Brain tumors and epilepsy. *Expert Rev Neurother*. 2008;8(6):941-955. DOI: 10.1586/14737175.8.6.941.
10. Guerrini R., Sicca F., Parmeggiani L. Epilepsy and malformations of the cerebral cortex. *Epileptic Disord*. 2003;5 Suppl 2: S9-S26. PMID: 14617417.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



13-14 октября 2021 г.  
Санкт-Петербург

Научно-практическая конференция,  
посвящённая 10-летию со дня образования СЗГМУ им. И. И. Мечникова

**Профилактическая  
и клиническая медицина 2021**

На правах рекламы

Место проведения конференции: Московский пр., д. 97А,  
отель «Холидей Инн Московские Ворота».

Онлайн трансляция на сайте: [www.medum.org](http://www.medum.org)