

МАЛЬШЕВ
СТАНИСЛАВ МИХАЙЛОВИЧ

КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
И ДЕТЕРМИНАНТЫ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ
С ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ФОКАЛЬНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ

14.01.11 – нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт Петербург

2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерство Здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент
Алексеева Татьяна Михайловна

Официальные оппоненты: Шнайдер Наталья Алексеевна
доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, заместитель руководителя Института персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева» Минздрава России

Щугарева Людмила Михайловна
доктор медицинских наук, профессор кафедры детской невропатологии и нейрохирургии ФГОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России

Ведущая организация: ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России

Защита состоится «___» _____ 2022 г. в «___» час на заседании диссертационного совета Д 208.054.02 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России (191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Российского научно-исследовательского нейрохирургического института имени профессора А. Л. Поленова и на сайте: <http://www.almazovcentre.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2022 г.

Ученый секретарь

Доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталия Евгеньевна

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Эпилепсия – одно из наиболее распространённых неврологических заболеваний. К 2016 г. в мире насчитывалось около 45,9 миллионов человек с данной патологией (GBD 2016 Epilepsy Collaborators, 2019). Эпилепсия вносит существенный вклад в формирование бремени неврологических заболеваний: на неё приходится 1,3 % смертельных исходов и 5 % потерянных лет здоровой жизни (GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group, 2017).

Несмотря на то, что за последние десятилетия разработано и используется большое количество противоэпилептических препаратов (ПЭП) с различным механизмом действия, в 20–30 % случаев эпилепсия оказывается устойчивой к медикаментозному лечению, то есть фармакорезистентной (Chen Z. et al, 2018; Kalilani L. et al, 2018; Xue-Ping W. et al, 2019). Устойчивость к фармакотерапии является показанием к применению дополнительных методов лечения, в том числе, в особенности при фармакорезистентной фокальной эпилепсии (ФРФЭ), хирургических вмешательствах (Крылов В. В. и соавт., 2021; West S. et al, 2019).

В некоторых работах, посвящённых особенностям течения ФРФЭ, ранее было показано, на то, что у части пациентов с ФРФЭ возможны периоды длительного (12 месяцев и более) отсутствия эпилептических приступов и даже ремиссии с последующим рецидивом (т. н. флюктуации); в остальных случаях фармакорезистентность оказывается стойкой (Амирханян М. Г. и соавт., 2017; Choi H. et al, 2016; Moloney P. V., Costello D. J., 2021). Имеются основания предполагать, что стойкий вариант ФРФЭ свидетельствует о более тяжёлом течении заболевания в целом. Предикторы стойкой фармакорезистентности не определены.

Общим показателем, позволяющим судить о тяжести течения эпилепсии, может служить качество жизни (КЖ), отражающее влияние на больного совокупности различных физических и психосоциальных факторов (Shih P. et al, 2020). КЖ является одним из ключевых понятий в современной концепции ценностной медицины (Шляхто Е. В., Яковенко И. В., 2017). По данным некоторых авторов, КЖ пациентов с ФРФЭ в России существенно ниже среднемирового уровня (Saadi A. et al, 2016). Согласно результатам проведённых ранее исследований, ключевые факторы, определяющие уровень КЖ при ФРФЭ, относятся не к пароксизмальному синдрому и его характеристикам, а к коморбидным нарушениям нейропсихо-

логического профиля (Johnstone B. et al, 2021; Medel-Matus J. S. et al, 2021; Ridsdale L. et al, 2017). Выявление детерминантов уровня КЖ у пациентов с ФРФЭ позволит выявить ключевые направления для улучшения алгоритмов ведения данной группы больных, что определяет высокую научную и практическую значимость данной проблемы.

Степень разработанности темы исследования

Большой вклад в изучение клинико-неврологических характеристик фармакорезистентного течения эпилепсии внесли Р. Kwan и М. J. Brodie (2000), А. Т. Berg (2001, 2006), В. Callaghan et al. (2011), D. Schmidt и М. Sillanpää (2012), М. А. Rogawski (2013), Z. Chen et al. (2018), L. Hernandez Ronquillo et al. (2011, 2016, 2019, 2021), В. В. Крылов с соавторами (2019) и другие исследователи.

Качество жизни и его детерминанты у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией в российской популяции изучали В. А. Михайлов (2008), Э. Г. Меликян и А. Б. Гехт (2011), В. А. Карлов с соавторами (2019), К. В. Фирсов с соавторами (2019), за рубежом – А. Е. Sharkawy et al. (2012), L. Ridsdale et al. (2017), В. Silva et al. (2019), N. A. Leone et al. (2021), В. Johnstone et al. (2021) и другие.

Хотя возможность эпизодического контроля над приступами при ФРФЭ описывалась некоторыми исследователями, распространённость флюктуирующего течения ФРФЭ требует уточнения с учётом нового определения фармакорезистентной эпилепсии и особенностей российской эпилептологической практики. На данный момент не определены факторы, позволяющие спрогнозировать на раннем этапе тип течения ФРФЭ. Детерминанты КЖ при ФРФЭ, несмотря на большое число научных работ, нуждаются в дальнейшем уточнении с учётом возможных особенностей российской популяции.

В связи с вышеизложенным была поставлена следующая цель исследования.

Цель исследования

Изучить клинико-неврологические особенности фармакорезистентной фокальной эпилепсии и основные факторы, определяющие качество жизни при этом заболевании, для совершенствования диагностики и оптимизации лечения.

Задачи:

1. Изучить клинические характеристики пароксизмального синдрома с фармакорезистентной фокальной эпилепсией.
2. Уточнить распространённость, клинические характеристики и предикторы стойкого и флюктуирующего вариантов течения фармакорезистентной фокальной эпилепсии.
3. Оценить влияние медикаментозного и хирургического лечения на течение заболевания и качество жизни у пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией.
4. Выявить основные детерминанты качества жизни у пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией путем оценки влияния индивидуальных характеристик больного, клинико-неврологических особенностей течения заболевания, лечения, а также коморбидных нарушений.
5. Разработать прогностическую модель качества жизни у пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией.

Научная новизна

Дополнены представления о клинико-неврологических особенностях и частоте встречаемости стойкого и флюктуирующего типов течения фармакорезистентной фокальной эпилепсии.

Установлено, что частота эпилептических приступов в дебюте заболевания является прогностическим признаком, определяющим тип течения заболевания в будущем. Доказано, что высокая частота эпилептических приступов является фактором риска более тяжёлого, стойкого течения фармакорезистентной фокальной эпилепсии.

Показана значимость достижения длительных (от трёх месяцев и дольше) межприступных промежутков как фактора, способствующего повышению качества жизни у пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией.

Впервые в русскоязычной популяции пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией изучены патологическая усталость и избыточная дневная сонливость, показано их негативное влияние на качество жизни и связь с тревожными и депрессивными нарушениями при данном заболевании.

Применена русскоязычная версия Опросника депрессии при неврологических заболеваниях для эпилепсии (Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy) и показана его высокая надёжность.

Теоретическая и практическая значимость работы

В ходе исследования создана и зарегистрирована база данных «Качество жизни и его детерминанты у пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией» (свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2021622402 от 03.11.2021).

Установленная в процессе исследования роль высокой начальной частоты эпилептических приступов, как предиктора развития стойкого типа резистентности к противоэпилептическим препаратам, позволяет на раннем этапе выявлять пациентов с высокой тяжестью течения заболевания.

Показана целесообразность своевременного направления пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией на хирургическое лечение с точки зрения повышения качества жизни.

Оценка качества жизни, клинических характеристик заболевания и сопутствующих патологических состояний с помощью заполняемых пациентами специализированных опросников позволяет уточнить степень тяжести заболевания и уточнить план лечебно-диагностических мероприятий при фармакорезистентной фокальной эпилепсии.

Методология и методы исследования

В ходе исследования применяли клиничко-неврологическое обследование, нейрофизиологические (видео-ЭЭГ-мониторинг, инвазивный мониторинг биоэлектрической активности), нейровизуализационные (магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография) методы обследования. Проводили опрос и анкетирование пациентов с ФРФЭ. Уровень интеллектуально-мнестических нарушений оценивали количественно с помощью Монреальской шкалы когнитивной оценки; в исследование не включали пациентов, получивших оценку менее 17 баллов по данной шкале. Использовали следующие опросники: «Качество жизни у больных при эпилепсии» (Quality of Life in Epilepsy, QOLIE-31), Ливерпульскую шкалу тяжести приступов (версия 2.0), Госпитальную шкалу тревоги и депрессии, Опросник депрессии при неврологических заболеваниях для

эпилепсии, Шкалу влияния усталости, Шкалу усталости, Эпвортскую шкалу сонливости, Питтсбургский индекс качества. Полученные данные подвергали статистическому анализу.

Объектом исследования являлись взрослые русскоговорящие пациенты со структурной ФРФЭ. Предмет исследования – клинические особенности течения заболевания.

Положения, выносимые на защиту

1. Тип течения фармакорезистентной фокальной эпилепсии относится к факторам, значимо влияющим на качество жизни: для пациентов со стойким типом течения болезни характерны более частые эпилептические приступы и снижение качества жизни, что свидетельствует о большей тяжести эпилепсии в целом. Предиктором стойкого течения фармакорезистентной фокальной эпилепсии является высокая частота эпилептических приступов в дебюте заболевания.
2. Уровень качества жизни у пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией определяется преимущественно влиянием противоэпилептических препаратов, наличием коморбидных нарушений, степенью социальной адаптации. Среди характеристик эпилептических приступов основное влияние на качество жизни имеет восприятие пациентом их тяжести и наличие значимых по продолжительности межприступных периодов.
3. Длительный подбор медикаментозной противоэпилептической терапии у пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией не приводит к снижению частоты эпилептических приступов и повышению качества жизни. Алгоритм лечения фармакорезистентной фокальной эпилепсии должен включать своевременное направление на хирургическое лечение на основании количества опробованных схем лекарственной терапии и учитывать факторы, определяющие снижение качества жизни пациента.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность и обоснованность результатов настоящего исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений, корректностью дизайна исследования, четкостью формулировки цели и задач, убедительностью сведений, подтвержденных адекватными статистическими методами обработки, а также со-

поставлением с данными медицинских источников литературы последних лет по рассматриваемой тематике.

Основные результаты исследования были доложены на XVIII Всероссийской конференции нейрохирургов с международным участием «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 2019 г.), Алмазовском медицинском молодёжном форуме (Санкт-Петербург, 2019 г.), XXIV Всемирном конгрессе по неврологии (Дубай, Объединённые Арабские Эмираты, 2019 г.), 7-м Конгрессе Европейской ассоциации неврологов (2021 г.), XIX Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 2021 г.), заседании Ассоциации «Общество неврологов Санкт-Петербурга и Ленинградской области» (Санкт-Петербург, 2022 г.).

Личный вклад автора в исследование

Автором самостоятельно определена актуальность настоящего исследования, сформулированы цель и задачи исследования, выполнен обзор мировой научной литературы. Автор лично осуществлял ведение пациентов исследованной выборки. Автором выполнен перевод опросника “Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy” и Ливерпульской шкалы тяжести эпилептических приступов на русский язык. Автором проведен сбор материалов работы, а также осуществлен их анализ с выполнением статистической обработки и получением результатов, в дальнейшем сформулированных в виде положений, выводов и практических рекомендаций. Автором написан текст диссертации и автореферат.

Научные публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 10 научных работ, в том числе 3 работы в журналах, рекомендованных перечнем ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных результатов диссертационного исследования. Зарегистрирована одна база данных в Федеральной службе по интеллектуальной собственности.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты работы внедрены в работу нейрохирургического отделения № 2 Российского научно-исследовательского института имени профессора А. Л. Поленова – филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, кафед-

ры неврологии и психиатрии с клиникой и кафедры нейрохирургии института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Структура и объём диссертации

Диссертация включает в себя введение, пять глав, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы и приложения. Список литературы содержит 79 отечественных и 184 зарубежных источника. Работа изложена на 166 страницах машинописного текста, дополнена 19 рисунками и 27 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Проведено неинтервенционное поперечное исследование взрослых русскоговорящих пациентов с ФРФЭ структурной этиологии. Объём выборки составил 131 человек, из них 71 (54 %) мужчина и 60 (46 %) женщин, средний возраст – 30,7 года (от 18 до 60 лет; стандартное отклонение (СО) – 8,4 года). Средний возраст дебюта заболевания – 12 лет (от 1,5 месяцев до 43 лет). На долю нетрудоустроенных приходилось 50 % (65), учащихся – 5 % (6); трудоустроено было 46 % пациентов (60). При этом 62 % пациентов (81/131) имели среднее, в том числе среднее специальное, образование, 11 % (14/131) – неоконченное высшее, 27 % (36/131) – высшее. В браке состояли только 36 пациентов (28 %). Таким образом, основная часть выборки была представлена пациентами молодого возраста с высокой длительностью заболевания и сниженной социальной адаптацией.

Среднее значение Монреальской шкалы когнитивной оценки составило 24 балла (СО – 3,2 балла). У 31 пациента (24 %) не было выявлено интеллектуально-мнестических нарушений, в 100 случаях (76 %) имела место умеренная когнитивная дисфункция. Очаговый неврологический дефицит выявлен в двух случаях (1,5 %) в виде центрального гемипареза лёгкой и умеренной степени с умеренной инвалидизацией (3 балла по модифицированной шкале Рэнкин).

Основную часть выборки составили пациенты с мезиобазальной височной эпилепсией (59,5 %). В остальных случаях эпилептический очаг был выявлен в лобной доле (10,7 %), затылочной доле (0,8 %) или островке (0,8 %). У 5,3 % пациентов очаги были выявлены одновременно в двух долях и более, ещё у 5,3 % – в обоих полушариях большого мозга. В 21 % наблюдений (28/131) расположение эпилептического очага осталось не установленным, ещё в 6 % случаев (8/131)

удалось определить либо только латерализацию, либо локализацию предполагаемой эпилептогенной зоны. Наиболее распространёнными эпилептогенными поражениями в исследованной выборке были фокальные кортикальные дисплазии I и II типов по классификации ILAE (39 %).

На момент включения в исследование 90/131 (69 %) пациентов получали только консервативное (медикаментозное) лечение, 38/131 (29 %) перенесли хирургическое лечение, в том числе переднюю темпоральную резекцию (29 пациентов), топэктомию (5 пациентов) в пределах лобной или островковой доли и стереотаксическую радиочастотную амигдалогиппокампотомию (4 пациента). В 19 случаях операция была выполнена на левом полушарии большого мозга, в 19 – на правом. Ещё троим (2 %) была имплантирована система стимуляции блуждающего нерва.

При изучении клинической картины заболевания у пациентов с ФРФЭ условно было выделено два синдрома: пароксизмальный и непароксизмальный. К характеристикам пароксизмального синдрома мы относили семиологию эпилептических приступов, их частоту, тяжесть. Отмечали моторный или немоторный тип начала приступов, наличие нарушения сознания и трансформации в билатеральные тонико-клонические приступы (БТКП). В соответствии с критериями включения во всех случаях имели место эпилептические приступы с фокальным началом; в большинстве случаев одновременно отмечались приступы двух или более типов. При оценке тяжести типичных для пациента эпилептических приступов нами учитывалось наличие двигательного компонента (клонических, тонических судорог, автоматизмов и др.) не только в начале, как при определении типа эпилептического приступа в соответствии с классификацией ILAE, но и в течение всего приступа. В рамках непароксизмального синдрома нами оценивались коморбидные состояния нейropsychиатрического профиля: тревога, депрессия, патологическая усталость (ПУ), нарушения сна, избыточная дневная сонливость (ИДС).

Медикаментозное лечение на момент включения в исследования оценивали в двух аспектах: по количеству принимаемых ПЭП и по лекарственной нагрузке. Лекарственную нагрузку рассчитывали как сумму отношений назначенной суточной дозы к установленной для всех принимаемых пациентом ПЭП (Deckers C. L. P. et al., 1997). Установленная суточная доза – средняя поддерживающая доза лекарственного средства, применяемого по его основному показанию у взрос-

лых. Значение данного показателя для каждого ПЭП брали из Указателя «Анатомо-терапевтическо-химическая классификация лекарственных средств – Установленная суточная доза» (ATC/DDD Index 2022, 2022).

Пациентам предлагали самостоятельно заполнить следующие опросники: для измерения КЖ – опросник «Качество жизни у больных при эпилепсии» (Quality of Life in Epilepsy, QOLIE-31), для оценки восприятия пациентом тяжести своих эпилептических приступов – Ливерпульская шкала тяжести приступов 2.0 (Liverpool Seizure Severity Scale, LSSS). С целью выявления и оценки степени выраженности коморбидных нейропсихиатрических нарушений использовали подшкалы «Тревога» и «Депрессия» Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (ГШТД) и Опросник депрессии при неврологических заболеваниях для эпилепсии (Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy, NDDI-E); Шкалу усталости (Fatigue Severity Scale, FSS) и Шкалу влияния усталости (Fatigue Impact Scale, FIS); Эпвортскую шкалу сонливости (Epworth Sleepiness Scale, ESS); Питтсбургский индекс качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI).

Деление пациентов на группы проводили по различным критериям в зависимости от решаемой задачи. Статистическую обработку данных проводили в табличном редакторе Microsoft Office 2013 (Microsoft, Соединённые Штаты Америки) и в программном пакете IBM SPSS Statistics v26 (IBM, Соединённые Штаты Америки). Нулевые гипотезы отвергали при $p \geq 0,05$.

Результаты исследования

У большинства пациентов исследованной выборки превалировали эпилептические приступы с двигательным компонентом (83 %), нарушением сознания (87 %), без трансформации в БТКП (77 %). При дальнейшем анализе взаимосвязи характеристик эпилептических приступов с другими особенностями клинического течения заболевания обнаружено, что в подгруппе пациентов с приступами с двигательным компонентом ($n = 109$) заболевание манифестировало в значимо более раннем возрасте ($p = 0,02$), а длительность заболевания оказалась значимо выше ($p = 0,007$) по сравнению с таковыми у пациентов с бессудорожными приступами.

При анализе количественных характеристик пароксизмального синдрома получены следующие результаты. Медиана частоты приступов на момент включения в исследование составила 3 приступа в месяц (межквартильный размах (МКР) – 1–7 приступов в месяц). При этом только у 85/131 пациентов с ФРФЭ (65 %)

имели место приступы в течение предшествующих трёх месяцев на момент включения в исследование; в последующем характеристики данной подгруппы пациентов анализировали отдельно.

Медиана субъективной оценки тяжести эпилептических приступов в исследованной выборке составила 27,5 балла из 100 по LSSS (МКР – 2,5–47,5 балла); среднее значение этого показателя в группе пациентов, отмечавших приступы в течение трёх последних месяцев (85/131), – 38 баллов (СО – 18 баллов). Таким образом, в среднем пациенты оценивали тяжесть своих приступов как умеренную. Оценка по LSSS в данной подгруппе не коррелировала с текущей частотой эпилептических приступов ($r_s = 0,05$, $p = 0,67$).

При изучении влияния семиологических характеристик эпилептических приступов на уровень субъективной оценки их тяжести включали только данные пациентов, отмечавших приступы в течение трёх предшествующих месяцев ($n = 85$). Нарушение сознания в структуре эпилептического приступа было ассоциировано со значимо более высокой оценкой по LSSS, соответствующей большей тяжести приступов ($p = 0,02$). В то же время, наличие двигательного компонента в составе приступа или трансформация в БТКП не влияло на оценку по LSSS ($p > 0,05$).

Приём большинства ПЭП не сопровождался значимыми изменениями в уровне восприятия тяжести эпилептических приступов ($p > 0,05$) за исключением лакосамида ($n = 11$, $p = 0,04$). При этом не было выявлено значимых различий в оценке тяжести приступов у пациентов, получавших ПЭП в режиме моно- и поли-терапии ($p = 0,43$).

С повышенной субъективной оценкой тяжести эпилептических приступов был ассоциирован более низкий уровень образования ($p = 0,01$), а также наличие сопутствующих состояний: клинически выраженной тревоги ($p = 0,003$) и ИДС ($p = 0,03$).

В исследованной выборке пациентов с ФРФЭ выявлено два варианта течения заболевания:

1 – стойкое течение (88/131 случаев, 67 %), при котором приём противоэпилептических препаратов позволял добиться лишь частичного положительного эффекта (снижение частоты приступов, короткие (несколько месяцев) периоды отсутствия приступов, компенсация психопатологической симптоматики и т.д.) или не оказывал существенного влияния на заболевание;

2 – флюктуирующее течение (43/131 случаев, 33 %), при котором в результате назначения той или иной схемы специфической фармакотерапии удавалось достичь полного подавления приступов в течение года и более, однако в конечном итоге заболевание не переходило в клиническую ремиссию и приступы возобновлялись.

В исследованной выборке выявлена значимо более высокая частота эпилептических приступов в дебюте заболевания (в среднем 4,5 приступа в месяц) при стойком типе течения ФРФЭ по сравнению с флюктуирующим (в среднем 1 приступ в месяц; $p < 0,001$). Медиана частоты эпилептических приступов в группе со стойким течением ФРФЭ также была значимо выше, чем у пациентов с флюктуирующим течением, – 4 (МКР – 1–8) и 2 приступа в месяц (МКР – 0–5) соответственно ($p = 0,03$). Значимых различий в субъективной оценке тяжести приступов между группами со стойким и флюктуирующим течением ФРФЭ среди пациентов с приступами в течение последних трёх месяцев не выявлено ($p = 0,20$).

Таким образом, для стойкой ФРФЭ характерна высокая частота эпилептических приступов как на ранних этапах развития заболевания, так и в последующем, в то время как при флюктуирующем типе ФРФЭ приступы развиваются сравнительно реже. Высокая частота эпилептических приступов на ранних этапах развития заболевания может быть фактором риска более тяжёлого, в частности стойкого течения ФРФЭ.

Большинство пациентов исследованной выборки (115/131, 88 %) на момент включения в исследование получали медикаментозное противоэпилептическое лечение в режиме политерапии. Медиана количества ПЭП на момент включения в исследование составила 2 шт. (МКР – 2–3 шт.). При сравнении групп пациентов, принимавших один ПЭП (15/131) и комбинацию ПЭП (115/131), не было выявлено статистически значимого различия в текущей частоте эпилептических приступов (медианы – 1 (МКР – 0–5) и 3 (МКР – 1–7) приступа в месяц соответственно, $p = 0,25$). Таким образом, наше исследование показало, что одновременное назначение нескольких ПЭП у пациентов с ФРФЭ не сопровождалось значимым снижением частоты эпилептических приступов.

Средняя лекарственная нагрузка составила 2,3 (СО – 0,90). В большинстве наблюдений (111/131; 85 %) лекарственную нагрузку можно было бы охарактеризовать как высокую (больше 1,5, в среднем – 2,6, СО – 0,8), в остальных случаях (20/131; 15 %) – как умеренную (в среднем – 1,0; СО – 0,4). Для пациентов с вы-

сокой лекарственной нагрузкой по сравнению с остальной частью выборки был характерна значимо большая длительность заболевания (медианы – 19 лет (МКР – 12,5–26,0 лет) и 9 лет (МКР – 6–17 лет); $p = 0,02$).

Также проведён анализ частоты применения различных ПЭП у пациентов с ФРФЭ на протяжении всего заболевания. У большинства пациентов в анамнезе имели место попытки приёма трёх и более ПЭП. Медиана количества ПЭП в анамнезе составила 4 шт. (МКР – 3–6 шт.). Только в 32 % наблюдений (42/131) пациенты были направлены на предхирургическую оценку непосредственно по достижению критериев фармакорезистентности ПЛАЕ. В большинстве же случаев пациенты с ФРФЭ получали только консервативную терапию. Медиана длительности заболевания при этом составила 19 лет (МКР – 11–25 лет). При сравнении клинико-неврологических характеристик пациентов со своевременным ($n = 42$) и отсроченным ($n = 89$) направлением на хирургическое лечение выявлено, что выжидательная стратегия лечения пациентов с ФРФЭ не приводила к снижению частоты и тяжести эпилептических приступов и при этом была ассоциирована с увеличением лекарственной нагрузки на 26,5 % ($p = 0,02$).

Результаты измерения уровня КЖ в исследованной выборке представлены на Рисунке 1.

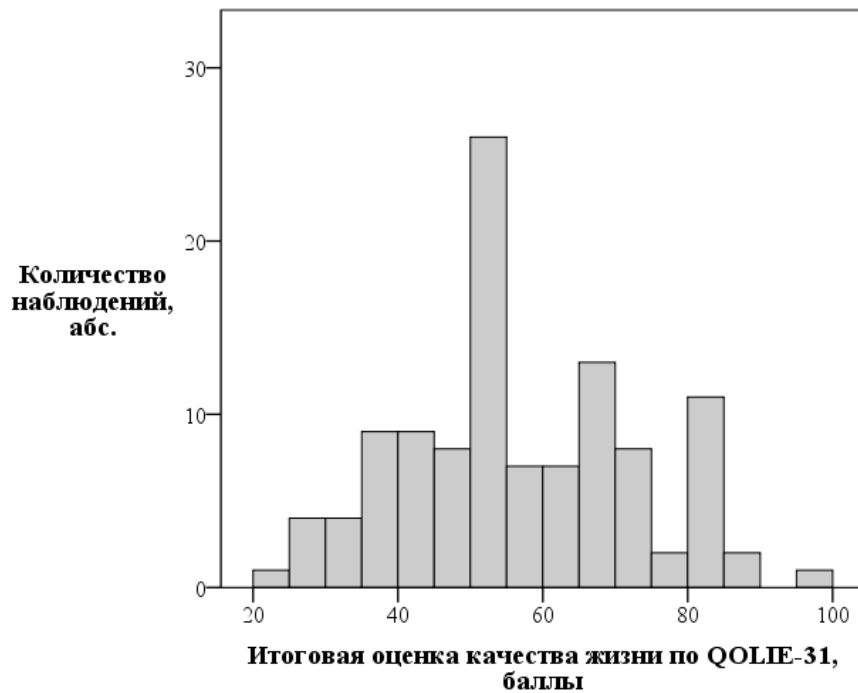


Рисунок 1 – Распределение пациентов исследованной выборки по значениям итоговой оценки КЖ согласно опроснику QOLIE-31 ($n = 131$)

Средняя итоговая оценка QOLIE-31 составила 57 баллов (СО – 16 баллов). В целом же по выборке снижение уровня КЖ с эпилепсией можно охарактеризовать как выраженное, хотя на индивидуальном уровне данный показатель варьировал в широких пределах (от 23 до 96 баллов).

При анализе индивидуальных характеристик пациентов с ФРФЭ в исследованной выборке статистически значимых отличий в общем уровне КЖ в зависимости от пола, возраста, уровня образования и семейного положения не выявлено ($p > 0,05$). Вместе с тем, для неработающих пациентов по сравнению с работающими было характерно значимое снижение итоговой оценки КЖ (разность медиан – 12 баллов, $p < 0,001$).

В ходе изучения потенциальных детерминантов, связанных с проявлениями ФРФЭ, выявлена слабая отрицательная корреляционная связь между частотой эпилептических приступов на момент исследования и итоговой оценкой QOLIE-31 ($r_s = -0,24$, $p = 0,01$). В подгруппе пациентов, не отмечавших эпилептические приступы в течение предшествовавших трёх месяцев, по сравнению с остальной частью выборки имел место более высокий уровень КЖ (медианы (МКР) – 65 (52–72) и 53 (44–63) баллов соответственно, $p = 0,02$). Следовательно, фактором, положительно влияющим на КЖ, является не частота эпилептических приступов как таковая, а наличие значимых по длительности межприступных интервалов.

При сравнении пациентов с различными семиологическими характеристиками приступов, латерализацией и локализацией эпилептического очага, а также разными видами эпилептогенного поражения, значимые различия показателей КЖ выявлены не были ($p > 0,05$).

С целью изучения влияния оценки пациентом тяжести эпилептических приступов на КЖ включали в анализ пациентов, отмечавших приступы в течение трёх месяцев перед тестированием ($n = 85$). При этом обнаружена отрицательная корреляционная связь ($r_s = -0,34$, $p = 0,003$) между итоговой оценкой КЖ и субъективной тяжестью эпилептических приступов по LSSS.

Проведён анализ уровня КЖ у пациентов двух групп: со стойким ($n = 88$) и флюктуирующим ($n = 43$) течением ФРФЭ. Как видно на Рисунке 2, для группы пациентов со стойким течением ФРФЭ было характерно более низкое КЖ (по опроснику QOLIE-31) по сравнению с КЖ пациентов с флюктуирующим течением ($p = 0,01$).

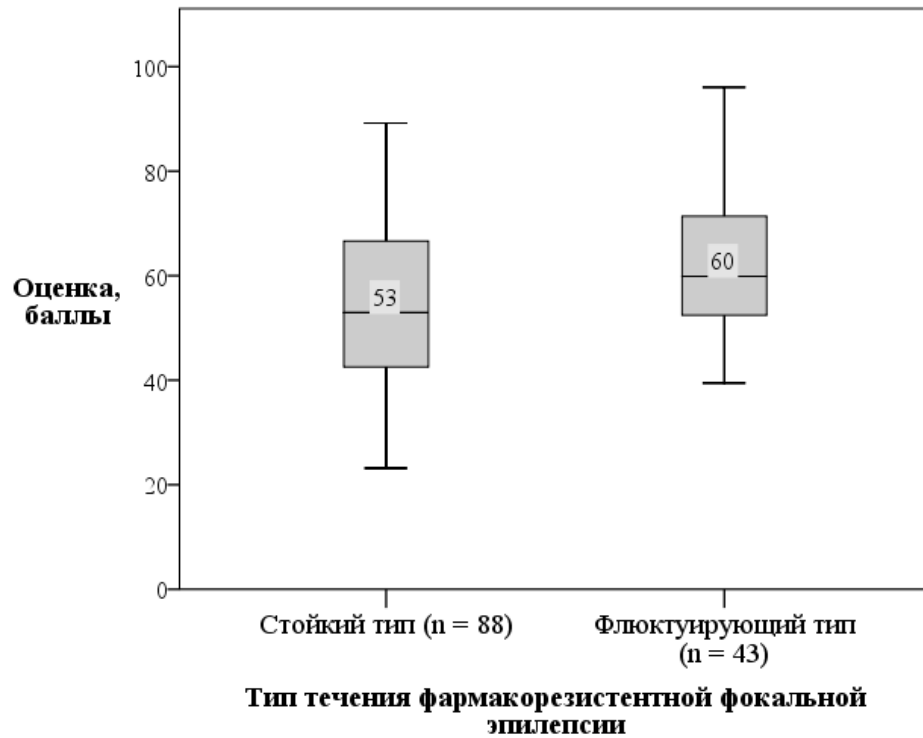


Рисунок 2 – Уровень КЖ у пациентов с ФРФЭ в зависимости от типа течения заболевания ($p = 0,01$)

Выявлено, что для пациентов, получавших комбинацию ПЭП, по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию, был характерен значительно более низкий уровень КЖ (медианы (МКР) – 53 (44–67) и 67 (58–80) баллов соответственно, $p = 0,03$; Рисунок 3).

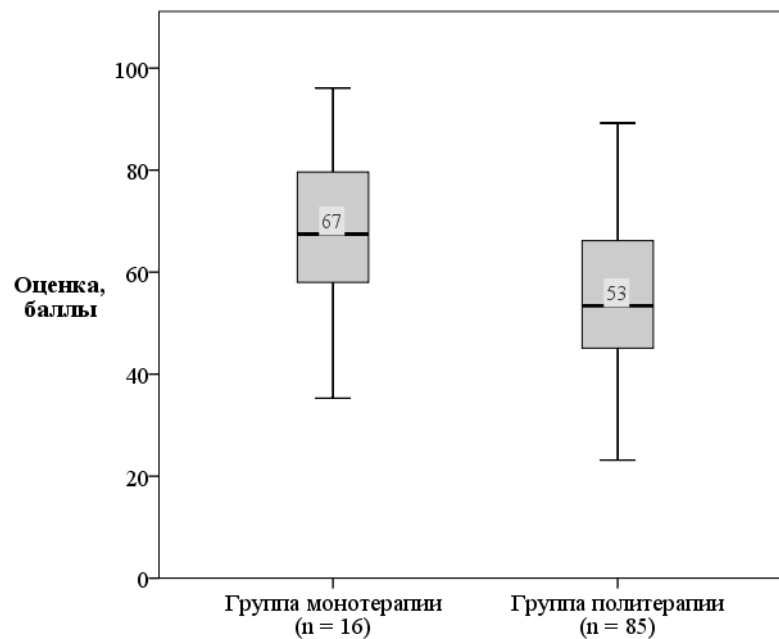


Рисунок 3 – Уровень КЖ у пациентов с ФРФЭ в зависимости режима противосудорожной медикаментозной терапии ($p = 0,03$)

Результаты сравнения показателей КЖ в зависимости от проведённого лечения представлены на Рисунке 4. Как видно, в группе пациентов, перенёсших резекцию или деструкцию эпилептического очага, отмечен более высокий уровень КЖ (медиана (МКР) – 58 (53–71) баллов) по сравнению с группой консервативного лечения (53 (43–66) балла) и нейромодуляции (50 (42–50) баллов; $p = 0,02$).

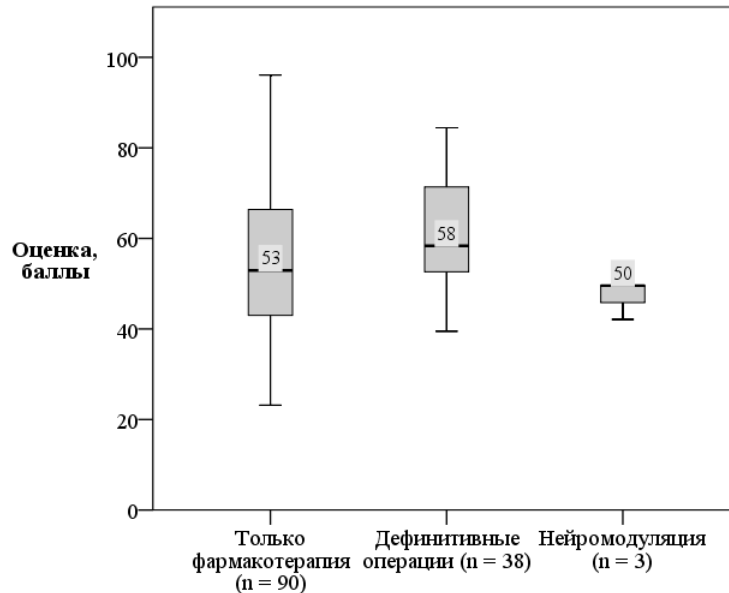


Рисунок 4 – Уровень КЖ по опроснику QOLIE-31 пациентов с ФРФЭ при разных методах проведённого лечения ($p = 0,02$)

Различия между данными группами также были попарно статистически значимыми ($p < 0,05$). Таким образом, пациенты с ФРФЭ после дефинитивного хирургического вмешательства имели более высокий уровень КЖ по сравнению с пациентами, получавшими только медикаментозную терапию.

Оценка по Монреальской шкале когнитивной оценки слабо коррелировала с уровнем КЖ по QOLIE-31. ($r_s = 0,29$, $p = 0,01$). При этом значимых различий уровня КЖ между пациентами с нормальным когнитивным статусом ($n = 31$) и умеренными когнитивными нарушениями ($n = 100$) выявлено не было (медианы (МКР) – 63 (55–77) и 55 (47–67) баллов соответственно, $p = 0,14$).

Клинически значимая тревога выявлена у 13/131 пациентов (10 %). При сравнении показателей КЖ у пациентов с клинически выраженной тревогой с остальной частью выборки, проведённом с помощью критерия Манна–Уитни, было выявлено значимое снижение итоговой оценки КЖ (медианы (МКР) – 43 (33–50) и 55 (51–70) баллов соответственно, $p = 0,003$).

Для изучения возможности применения русскоязычной версии опросника NNDI-E для скрининга депрессии у пациентов с ФРФЭ был проведён анализ его надёжности. Коэффициент альфа Кронбаха для шести элементов опросника составил 0,794. Удаление ни одного из элементов опросника не приводило к повышению коэффициента. Полученные данные указывают на приемлемый уровень внутренней согласованности инструмента.

Клинически выраженную депрессию выявили в 16/131 (12 %) случаев при использовании ГШТД и в 25/131 (19 %) случаев при использовании NNDI-E. Значимых различий в оценке КЖ у пациентов с клинически выраженной депрессией относительно остальной части выборки выявлено не было (медианы (МКР) – 50 (35–68) и 55 (50–69) баллов соответственно, $p = 0,09$).

На основании тестирования с помощью опросника FSS ПУ была выявлена в 59/131 (45 %) случаев. Медиана итоговой оценки по FIS составила 83 балла (МКР – 63–96 баллов), что свидетельствует об умеренно выраженном влиянии ПУ на активность пациентов. У пациентов с ПУ по сравнению с остальной частью выборки выявлено значимое снижение уровня КЖ (медианы (МКР) – 50 (39–54) и 65 (53–74) баллов соответственно, $p < 0,001$). На значимость ПУ как детерминанта КЖ указывают также и результаты корреляционного анализа, представленные на Рисунке 5. Между итоговыми значениями FIS и QOLIE-31 имела место сильная отрицательная корреляционная связь ($r_s = -0,74$, $p < 0,001$).

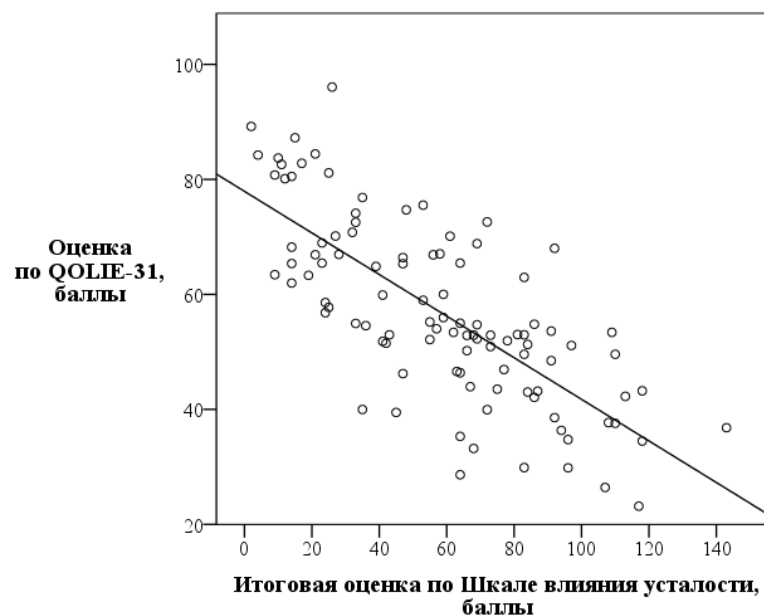


Рисунок 5 – Зависимость итоговой оценки КЖ по опроснику QOLIE-31 пациентов исследованной выборки от влияния ПУ ($r_s = -0,74$, $p < 0,001$)

Факторами риска развития ПУ у пациентов с ФРФЭ был женский пол (отношение шансов (ОШ) – 2,74; 95%-й доверительный интервал (ДИ) – 1,35–2,85), короткие межприступные промежутки (3,5; 95%-й ДИ – 1,6–7,7)), наличие клинически выраженной тревоги (5,50; 95%-й ДИ – 1,70–25,93). Наличие ПУ также было ассоциировано с высокой субъективной тяжестью эпилептических приступов ($p = 0,02$).

В исследованной выборке ИДС выявлена по данным Эпвортской шкалы у 25/131 (19 %) пациентов; выраженная гиперсомния обнаружена в 4/131 (3 %) случаях. Для пациентов с ИДС был характерен более низкий уровень КЖ по сравнению с остальной частью выборки (медианы (МКР) – 50 (36–59) и 55 (48–69) баллов, $p = 0,01$). Фактором риска развития ИДС было наличие клинически выраженной тревоги (ОШ – 6,48; 95%-й ДИ – 1,95–21,52) и ПУ (ОШ – 2,6; 95%-й ДИ – 1,1–6,4).

Нарушения сна по данным опросника PSQI были выявлены в 62/131 случаях (46 %). Наиболее часто выраженные нарушения (2 и 3 балла) отмечались по разделам «Субъективное качество сна» (43/131, 33 %) и «Латентность сна» (47/131, 36 %). В группе пациентов с нарушениями сна по сравнению с остальной частью выборки не выявлено статистически значимых различий по показателям КЖ, в том числе по итоговой оценке QOLIE-31 ($p = 0,70$).

На основании полученных результатов с целью выделения ключевых детерминантов КЖ у пациентов с ФРФЭ был проведён множественный регрессионный анализ. Полученная в результате модель прогнозирования КЖ представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Результаты множественного регрессионного анализа итоговой оценки КЖ по опроснику QOLIE-31

Переменная	Коэффициент (В)	95%-й ДИ	p
Константа	87,94	–	–
Оценка по FIS	-0,31	-0,39 ... -0,23	< 0,001
Приём политерапии	-8,10	-15,80 ... -0,40	0,04
Оценка по LSSS	-0,15	-0,26 ... -0,01	< 0,001

Как видно на Таблице 1, в рамках данной модели было выявлено три детерминанта КЖ при ФРФЭ. Наибольший эффект на КЖ оказывало наличие поли-терапии. Вторым по значимости детерминантом была тяжесть ПУ, оцениваемая пациентом по FIS, третьим – субъективная оценка тяжести эпилептических приступов. Во всех случаях данные факторы оказывали негативное влияние на КЖ. Скорректированный коэффициент множественной детерминации R^2 составил 0,607; таким образом, предлагаемая модель позволяет объяснить 60,7% вариабельности оценки КЖ по опроснику QOLIE-31.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неоднородность контингента пациентов с ФРФЭ по типу и тяжести течения заболевания требует персонализированного подхода к формированию лечебно-диагностического алгоритма, в том числе с учётом мнения и ценностей пациента. Фармакорезистентное течение фокальной эпилепсии может приобретать флюктуирующий и стойкий, исходно более тяжёлый, характер. В проведённом исследовании на основании анализа клинико-неврологических характеристик пациентов с ФРФЭ выявлены основные детерминанты КЖ: влияние противэпилептической медикаментозной терапии, выраженность ПУ и субъективная оценка тяжести эпилептических приступов, а также трудовой статус, наличие значимых по длительности межприступных интервалов, перенесённое хирургическое вмешательство, сопутствующие тревога и ИДС. Разработана и апробирована прогностическая модель итоговой оценки по опроснику QOLIE-31. Таким образом, в комплексе мер по повышению КЖ у пациентов с ФРФЭ ключевыми направлениями являются оптимизация алгоритма лечения, коррекция коморбидных нарушений и снижение тяжести эпилептических приступов.

ВЫВОДЫ

1. Пароксизмальный синдром у пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией характеризуется превалированием эпилептических приступов с моторным фокальным началом (83 % наблюдений), нарушением сознания (87 %), без трансформации в билатеральные тонико-клонические приступы (67 %), умеренной частотой (3 приступа в месяц) и субъективной тяжестью приступов ($38 \pm$

18 баллов по шкале LSSS). Ключевым семиологическим фактором, негативно влияющим на оценку пациентом тяжести своих эпилептических приступов, является наличие в их структуре нарушения о ($p = 0,27$).

2. Флюктуирующий вариант течения фармакорезистентной эпилепсии, при котором у пациента отмечаются периоды отсутствия эпилептических приступов продолжительностью не менее года, выявлен в 33 % наблюдений. Стойкий вариант течения, отмеченный в 67 % случаев, ассоциирован с более частыми эпилептическими приступами ($p = 0,03$) и снижением качества жизни ($p = 0,01$). Фактором риска развития стойкой резистентности к медикаментозному противоэпилептическому лечению является высокая частота эпилептических приступов в дебюте фокальной эпилепсии ($p < 0,001$).

3. Для пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией были характерны высокая лекарственная нагрузка ($2,3 \pm 0,9$) и приём противоэпилептических препаратов в режиме политерапии (88 % наблюдений). Отсроченное направление на хирургическое лечение (68 % случаев) и назначение комбинации противоэпилептических препаратов не сопровождалось снижением частоты эпилептических приступов или повышением качества жизни. У пациентов, перенесших хирургическое вмешательство по поводу фармакорезистентной фокальной эпилепсии, наблюдали более высокий уровень качества жизни в сравнении с группой пациентов, получавших только медикаментозное лечение ($p = 0,08$).

4. Факторами, неблагоприятно влияющим на уровень качества жизни пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией являются нетрудоустроенность, низкая продолжительность межприступных периодов, стойкий тип течения заболевания, длительное консервативное лечение без дополнения его хирургическими методами, политерапия, а также наличие сопутствующих коморбидных нарушений: клинически выраженной тревоги, патологической усталости и избыточной дневной сонливости.

5. Разработана прогностическая модель уровня качества жизни по опроснику QOLIE-31 у пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией. Ключевыми детерминантами в ней оказались выраженность патологической усталости, наличие политерапии и оценка пациентом тяжести имеющихся у него эпилептических приступов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В клинической неврологической практике при первичном обследовании и наблюдении в динамике пациентов с ФРФЭ рекомендуется входить проводить измерение уровня КЖ с помощью опросника QOLIE-31 для оценки эффективности лечебных мероприятий.

При подборе лечения пациентов с ФРФЭ рекомендуется придерживаться активной тактики в случае высокой частоты эпилептических приступов в дебюте заболевания, являющейся предиктором стойкой неэффективности медикаментозной терапии. Вопрос о возможности хирургического вмешательства должен поставлен своевременно, непосредственно по достижению критериев фармакорезистентности ILAE.

Необходимо своевременно выявлять и проводить коррекцию тревожных и депрессивных расстройств и патологической усталости у пациентов ФРФЭ на всех этапах оказания помощи этой категории больных.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективным направлением дальнейшего изучения темы является дальнейший поиск предикторов типа и тяжести течения ФРФЭ в проспективных исследованиях. Представляется ценным продолжить работу по валидации заполняемых пациентом опросников при эпилепсии, как исследованных в настоящей работе, так и иных; в том числе целесообразно проведение исследований по совместному применению субъективных и объективных подходов к определению тяжести эпилептических приступов. Необходимо дальнейшее уточнение характеристик и предикторов качества жизни при ФРФЭ в контингентах пациентов с различной этиологией заболевания, когнитивным статусом, а также социальными условиями, культурными особенностями и т. д.

СПИСОК РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Малышев, С. М. Патологическая усталость и избыточная дневная сонливость у пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией / С. М. Малышев,

- Т. М. Алексеева // **Современные проблемы науки и образования.** – 2021. – № 4. – Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31010>.
2. Малышев, С. М. Качество жизни и его детерминанты у пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией / С. М. Малышев, Т. М. Алексеева // **Эпилепсия и пароксизмальные состояния.** – 2020. – Т. 12, № 4. – С. 216–225.
 3. Малышев, С. М. Патогенез фармакорезистентной эпилепсии / С. М. Малышев, Т. М. Алексеева, В. А. Хачатрян, М. М. Галагудза // **Эпилепсия и пароксизмальные состояния.** – 2019. – Т. 11, № 4. – С. 79–87.
 4. Malyshev, S. Impact of fatigue on health-related quality of life in patients with drug-resistant focal epilepsy / S. Malyshev, T. Alekseeva, G. Odintsova // *European Journal of Neurology.* – 2021. – Vol. 28, Suppl 1. – P. 105.
 5. Малышев, С. М. Детерминанты качества жизни у взрослых пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией / С. М. Малышев, Т. М. Алексеева // *Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова.* – 2021. – Т. XIII. – Спец. выпуск. – С. 144.
 6. Malyshev, S. M. Severity and stability of drug-resistant focal epilepsy / S. M. Malyshev, T. M. Alekseeva // *European Journal of Neurology.* – 2020. – Vol. 27, Suppl 1. – P. 849.
 7. Малышев, С. М. Исходная частота эпилептических приступов как предиктор типа течения фармакорезистентной эпилепсии / С. М. Малышев, Т. М. Алексеева // *Материалы XIX научно-практической конференции «Поленовские чтения».* – 2020. – С. 288.
 8. Малышев, С. М. Эпилепсия. Этиология, патоморфология, патогенез, клиника, диагностика, дифференциальный диагноз, принципы терапии. Эпилептический статус / Л. В. Липатова, Т. М. Алексеева, С. М. Малышев. – СПб : Фолиант, 2019. – 56 с.
 9. Malyshev, S. Remitting course of drug resistant epilepsy in the context of epilepsy surgery / S. Malyshev, T. Alekseeva // *Journal of Neurological Sciences.* – 2019. – Vol. 405. – Suppl. – P. 91.
 10. Малышев, С. М. Ремиттирующая фармакорезистентность при фокальных формах эпилепсии / С. М. Малышев // *Трансляционная медицина.* – 2019. – Приложение 1. – С. 266.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БТКП – билатеральные тонико-клонические приступы
ГШТД – Госпитальная шкала тревоги и депрессии
ДИ – доверительный интервал
ИДС – избыточная дневная сонливость
ОШ – отношение шансов
КЖ – качество жизни
МКР – межквартильный размах
ПУ – патологическая усталость
ПЭП – противоэпилептические препараты
СО – стандартное отклонение
ФРФЭ – фармакорезистентная фокальная эпилепсия
ЭЭГ – электроэнцефалография
FIS – Шкала влияния усталости (англ. Fatigue impact scale)
FSS – Шкала усталости (англ. Fatigue severity scale)
ILAE – Международная лига по борьбе с эпилепсией (англ. International League Against Epilepsy)
LSSS – Ливерпульская шкала тяжести эпилептических приступов (англ. Liverpool Seizure Severity Scale)
NNDI-E – опросник депрессии при неврологических заболеваниях для эпилепсии (англ. Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy)
QOLIE-31 – опросник «Качество жизни при эпилепсии – 31» (англ. Quality of Life in Epilepsy – 31)