

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ИМЕНИ В. А. АЛМАЗОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

МАЛЬШЕВ  
СТАНИСЛАВ МИХАЙЛОВИЧ

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

14.00.11 – Нервные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук  
Алексеева Татьяна Михайловна

Санкт Петербург

2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	4
ВВЕДЕНИЕ .....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	13
1.1. Эпилепсия: определение, классификация, естественное течение и общий алгоритм лечения .....	13
1.2. Фармакорезистентная эпилепсия: определение и его обоснование.....	16
1.3. Модели патогенеза фармакорезистентной эпилепсии.....	21
1.4. Факторы риска и типы течения фармакорезистентной эпилепсии .....	26
1.5. Качество жизни при фармакорезистентной фокальной эпилепсии .....	29
1.6. Возможные детерминанты качества жизни при фармакорезистентной фокальной эпилепсии .....	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	40
2.1. Характеристика клинического материала.....	40
2.2. Клинико-неврологическое обследование.....	46
2.3. Статистический метод.....	51
ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ФОКАЛЬНОЙ ЭПИЛЕПСИИ.....	52
3.1. Качественные и количественные характеристики эпилептических приступов.....	52
3.2. Типы течения фармакорезистентной фокальной эпилепсии .....	59
3.3. Стратегии лечения фармакорезистентной фокальной эпилепсии.....	61
ГЛАВА 4. ДЕТЕРМИНАНТЫ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ФОКАЛЬНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ.....	68
4.1. Уровень качества жизни у пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией.....	68
4.2. Детерминанты, связанные с пациентом .....	71
4.3. Детерминанты, связанные с течением заболевания.....	72
4.4. Детерминанты, связанные с лечением.....	77

4.5. Детерминанты, связанные с сопутствующими заболеваниями.....	82
4.6. Прогностическая модель качества жизни у пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией.....	92
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	96
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	106
ВЫВОДЫ .....	111
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	113
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	114
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	115
ПРИЛОЖЕНИЯ .....	144

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БТКП	Билатеральные тонико-клонические приступы
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГШТД	Госпитальная шкала тревоги и депрессии
ДИ	Доверительный интервал
ИДС	Избыточная дневная сонливость
КЖ	Качество жизни.
МБВЭ	Мезиобазальная височная эпилепсия.
МКР	Межквартильный размах
ОШ	Отношение шансов
ПДОЭП	Период длительного отсутствия эпилептических приступов
ПУ	Патологическая усталость
ПЭП	Противоэпилептические препараты
СО	Стандартное отклонение
ФРФЭ	Фармакорезистентная фокальная эпилепсия.
ФРЭ	Фармакорезистентная 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)

## 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). Стандартизированную по возрасту распространённость эпилепсии в мире оценивают в 621,5 случаев на 100000 населения (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). По некоторым оценкам, в Российской Федерации фармакорезистентной эпилепсией страдает около 440 тысяч человек (Айвазян С. О., Ширяев Ю. С., 2016). Устойчивость к фармакотерапии является показанием к применению дополнительных методов лечения, в том числе, в особенности при фармакорезистентной фокальной эпилепсии (ФРФЭ), хирургических вмешательств (Крылов В. В. и соавт., 2021; West S. et al, 2019).

Патогенез ФРФЭ остаётся недостаточно изученным (Pérez-Pérez D., Frías-Soria C. L., Rocha L., 2021). Согласно одной из концепций, фармакорезистентность является одной из характеристик более тяжёлого фенотипа заболевания и обусловлена теми же нейробиологическими процессами, что и эпилепсия у данного пациента (Rogawski M. A., 2013). При этом результаты некоторых исследований указывают на то, что у части пациентов с ФРФЭ возможны периоды длительного (12 месяцев и более) отсутствия эпилептических приступов и даже ремиссии с последующим рецидивом (Амирханян М. Г. и соавт., 2017; Choi H. et al,

2016; Moloney P. V., Costello D. J., 2021). Причины и предикторы такого «флюктуирующего» течения ФРФЭ требуют уточнения.

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 нейропсихологического профиля (Johnstone B. et al, 2021; Macêdo P. J. O. M. et al., 2017; Medel-Matus J. S., Oroszco-Suárez S., Escalante R., 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, клинических 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 клинических особенностях и частоте встречаемости стойкого и флюктуирующего типов течения ФРФЭ.

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 ФРФЭ.

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

Впервые в русскоязычной популяции пациентов ФРФЭ изучены патологическая усталость и избыточная дневная сонливость, показано их негативное влияние на КЖ 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.

Обоснована целесообразность дополнения фармакотерапии хирургическими методами лечения с точки зрения повышения качества жизни у пациентов с ФРФЭ.

Оценка КЖ, 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 ФРФЭ.

#### 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. Для оценки уровня интеллектуально-мнестических нарушений использовали Монреальскую шкалу когнитивной оценки; в исследование не включали пациентов с выраженными когнитивными нарушениями. 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 (Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy), Шкалу влияния усталости (Fatigue Impact Scale), Шкалу усталости (Fatigue Severity Scale), Шкалу сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness Scale), Питтсбургский индекс качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index). 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 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 негативным влиянием полипрагматии, 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 противосудорожной 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 сопоставлением 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 молодежном 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.

### Структура и объём диссертации

Диссертация включает введение, четыре главы исследовательской части, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы и приложения. Список литературы содержит 80 отечественных и 184 зарубежных источника. Работа изложена на 166 страницах машинописного текста, дополнена 19 рисунками и 27 таблицами.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Эпилепсия: определение, классификация, естественное течение и общий алгоритм лечения

Эпилепсия – это хроническое заболевание головного мозга, которое характеризуется устойчивой предрасположенностью к эпилептическим приступам и нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями (Мухин К. Ю., 2017; Fisher R. S. et al, 2005). В свою очередь, эпилептический приступ – это совокупность преходящих симптомов, возникающих из-за аномальной избыточной или синхронной активности нейронов головного мозга (Fisher R. S. et al, 2005).

С клинических позиций эпилепсию определяют, как заболевание головного мозга, соответствующее одному из следующих условий:

1. По меньшей мере два неспровоцированных (либо рефлекторных) эпилептических приступа с интервалом не менее 24 ч;
2. Один неспровоцированный (либо рефлекторный) эпилептический приступ при вероятности повтора приступов, равной общему риску рецидива после двух неспровоцированных приступов (не менее 60 %) в течение ближайших 10 лет;
3. Установленный диагноз определенного эпилептического синдрома (Fisher R. S. et al, 2014).

В 2017 г. Международной противэпилептической лигой (англ. “International League Against Epilepsy”, ILAE) была предложена новая классификация эпилепсии, в графическом виде представленная на Рисунке 1 (Авакян Г. Н. и соавт., 2017; Scheffer I. E. et al, 2017).



Рисунок 1 – Классификация эпилепсии ILAE (2017 г.)

В первую очередь эпилепсия может быть классифицирована, исходя из типа развивающихся при ней эпилептических приступов. Приступы с фокальным началом обусловлены дисфункцией более или менее локальных нейронных сетей, ограниченных одним полушарием большого мозга; приступы с генерализованным началом развиваются в билатерально распределённых сетях и быстро распространяются по ним на оба полушария (Авакян Г. Н. и соавт., 2017; Berg A. T., Millichap J. J., 2013). Соответственно, при фокальных формах эпилепсии у пациентов отмечаются только приступы с фокальным началом (далее – фокальные).

Другой осью классификации ILAE является этиология эпилепсии: структурная, генетическая, инфекционная и т. д. Примером фокальной эпилепсии структурной этиологии является мезиобазальная височная эпилепсия (МБВЭ), ассоциированная со склерозом гиппокампа, для которой типичны приступы с фокальным когнитивным или вегетативным началом, нарушением сознания и автоматизмами.

Базовым методом лечения эпилепсии является регулярный приём корректно подобранных ПЭП в режиме монотерапии или политерапии. При этом лечение не

должно сопровождаться существенными нежелательными побочными явлениями (Рогачева Т. А., 2019; Щугарева Л. М. и соавт., 2020).

Общей целью лечения эпилепсии является достижение стойкой ремиссии. Согласно определению ИЛАЕ, ремиссией (более точно, разрешением эпилепсии) следует считать отсутствие эпилептических приступов в течение 10 лет, в том числе в течение пяти лет без приёма ПЭП, либо, в случае самоограничивающихся форм эпилепсии, при выходе из типичного для данных заболеваний возраста (Fisher R. S. et al, 2014). В то же время, С. А. Громовым предложено разделять ремиссию эпилептических приступов и ремиссию заболевания (Громов С. А. и соавт., 2017). В рамках данной концепции под ремиссией эпилепсии понимают «сложный компенсаторный процесс, сопровождающийся не только стойким многолетним отсутствием всех видов припадков, исчезновением пароксизмальных изменений на ЭЭГ и регрессом психического дефекта, но и восстановлением физиологических механизмов защиты» (Громов С. А., 2017).

Ремиссия при эпилепсии может быть спонтанной либо медикаментозной, что подразумевает прекращение приступов в результате приёма ПЭП. Спонтанные ремиссии характерны для отдельных возраст-зависимых эпилептических синдромов, а также, возможно, и для эпилепсии вообще. На это указывают данные немногочисленных эпидемиологических исследований, посвящённых естественному течению эпилепсии. Так, в работе А. Nicoletti и соавт. был прослежен исход заболевания у 71 жителя сельских районов Боливии. Спустя 10 лет после включения в исследование у 31 (43,7 %) члена исследованной когорты эпилептические приступы не отмечались в течение пяти лет и более, при этом лишь трое из них принимали ПЭП в течение по меньшей мере одного года; ремиссию значительно чаще наблюдали при генерализованных формах эпилепсии (Nicoletti A. et al, 2009). Следует, однако, отметить, что возраст субъектов исследования на момент включения в наблюдение в среднем составлял 17,7 года и колебался в широких пределах (стандартное отклонение (СО) – 17,1 года), то есть по крайней мере в части случаев ремиссия могла быть обусловлена возраст-зависимым течением некоторых формах генетической эпилепсии. Спонтанную ремиссию у 20–30% лиц,

не принимавших ПЭП за всё время течения заболевания, также наблюдали и в других исследованиях, проведённых в разных популяциях (Keranen T., Riekkinen P. J., 1993; Placencia M. et al, 1994; Wang W. Z. et al, 2003; Zieliński J. J., 1974). Следовательно, при рассмотрении проблемы эффективности противоэпилептической фармакотерапии необходимо учитывать возможность влияния внутренних особенностей течения заболевания вне связи с лечением.

В случае неэффективности медикаментозного лечения говорят о фармакорезистентной эпилепсии (ФРЭ). Медикаментозная терапия при ФРЭ и, в частности, ФРФЭ должна дополняться альтернативными подходами, к которым относятся и нейрохирургические вмешательства различных видов, позволяющие во многих случаях преодолеть фармакорезистентность, достичь контроля над приступами и повысить качество жизни (Абрамов К. Б. и соавт., 2019; Громов С. А. и соавт., 2015; Крылов В. В. и соавт., 2017; Хачатрян В. А., 2016; Щугарева Л. М. и соавт., 2020). Чисто консервативный подход при ФРФЭ влечёт за собой снижение эффективности хирургических вмешательств по мере увеличения длительности заболевания (Bjellvi J. et al, 2019). Кроме того, в связи с продолжающимися приступами могут сохраняться риски, связанные с травматизмом, синдромом внезапной смерти при эпилепсии, суицидом, развитием коморбидных состояний, в том числе психиатрического профиля, социальной дезадаптацией, нежелательными побочными эффектами ПЭП и т. д. С другой стороны, медикаментозное лечение позволяет избежать осложнений хирургических вмешательств, при этом в долгосрочной перспективе нельзя полностью исключить возможность достижения терапевтической ремиссии (Josephson C. V., Pohlmann-Eden B., 2012). Таким образом, определение стратегии лечения ФРФЭ в условиях реальной клинической практики остаётся актуальной проблемой.

## 1.2. Фармакорезистентная эпилепсия: определение и его обоснование

В течение длительного времени единого рабочего определения ФРЭ не существовало (Народова Е. А. и соавт., 2018б). В зависимости от выбранных крите-

риев фармакорезистентное течение выявляют у 10–32% пациентов с эпилепсией (Denton A. et al, 2021). Различия в дефинициях были обусловлены в том числе отсутствием устоявшихся критериев эффективности лечения. Так, по В. А. Карлову, фармакорезистентной является «эпилепсия, при которой применением современной адекватной терапии не удаётся достичь контроля над припадками или такой контроль достигается «ценой» ухудшения качества жизни, а следовательно, и социальной адаптации» (Карлов В. А., 2019). Таким образом, согласно данному определению при ФРЭ медикаментозное лечение может полностью подавлять эпилептические приступы, но при этом характеризоваться неприемлемо низкой переносимостью.

По мнению Л. Р. Зенкова, фармакорезистентность следует констатировать, если ПЭП в переносимых дозах «не дают результата в отношении прекращения или удовлетворительного уменьшения количества и тяжести припадков и психокогнитивных и/или коммуникативных нарушений, непосредственно обусловленных эпилепсией» (Зенков Л. Р., 2001). Данный подход предполагает, что при определённых условиях лечение может быть признано эффективным, несмотря на продолжающиеся эпилептические приступы.

Согласно предложению Рабочей группы ИЛАЕ, лечебное вмешательство (в частности, назначение схемы медикаментозной терапии) является эффективным только в том случае, если приступы отсутствуют по меньшей мере на протяжении периода, превышающего в три раза максимальный межприступный интервал до вмешательства, либо в течение 12 месяцев – при частоте приступов ниже одного раза в четыре месяца (Kwan P. et al, 2010). Таким образом, критерием эффективности лечения эпилепсии является достижения периода длительного отсутствия эпилептических приступов (ПДОЭП) или «свободы от приступов» (англ. “seizure freedom”). Следует подчеркнуть, что ПДОЭП не равнозначен ремиссии.

В практических целях предпринимали попытки установления максимальной допустимой длительности лечения, по истечению которой в случае сохранения эпилептических приступов заболевание следует считать фармакорезистентным. В последующем временной критерий стали уточнять путём введения дополнитель-

ных параметров: минимального количества опробованных ПЭП за время лечения – как правило, двух или трёх – и минимальной частоты эпилептических приступов (Berg A. T. et al, 2001, 2003; Camfield P., Camfield C., 2003; Kwan P., Brodie M. J., 2000). Например, группой А. Т. Berg и соавторов были предложены т. н. «строгие» критерии фармакорезистентности: неэффективность по меньшей мере двух ПЭП первой линии при средней частоте эпилептических приступов не менее 1 раза в месяц и бесприступных промежутках не более трёх месяцев за 18 месяцев наблюдения (Berg A. T. et al, 2001; Lardizabal D. V., 2008). В исследованной выборке из 618 детей с впервые выявленной эпилепсией этим критериям соответствовало 10 % случаев заболевания (Berg A. T. et al, 2001).

В 2000 г. Р. Kwan и М. J. Brodie опубликовали результаты проспективного наблюдательного исследования, целью которого было выявление факторов, ассоциированных с низкой эффективностью лекарственной терапии эпилепсии (Kwan P., Brodie M. J., 2000). Материал исследования составили данные о течении заболевания у 525 пациентов детского, подросткового и взрослого возраста (от 9 до 93 лет, медиана – 29 лет), направленных в специализированный эпилептологический центр (Глазго, Соединённое Королевство) с целью инициации или коррекции противоэпилептической терапии в 1984–1997 гг. Всего ПДОЭП удалось достичь 63 % пациентов. При этом было показано, что с каждой очередной попыткой коррекции фармакотерапии доля пациентов, достигших ПДОЭП, снижается: с 47 % для первой схемы (в режиме монотерапии) и 13 % для второй (также в режиме монотерапии) до 4 % для третьей (в режиме моно- или политерапии).

Впоследствии эта работа была продолжена до 2008, а затем до 2014 г., и, в обоих случаях исследователи получили почти идентичные результаты (Brodie M. J. et al, 2012; Chen Z. et al, 2018). В частности, в публикации 2018 г. Z. Chen и соавторы приводят следующие данные: из 1795 пациентов ПДОЭП удалось достичь в 63,7 % случаев, эффективность первой схемы фармакотерапии составила 50,5 %, второй – 11,6 %, третьей – 4,4 %, последующих – 2,2 % (Chen Z. et al, 2018). Таким образом, основная часть пациентов, когда-либо ответивших на противоэпилептическое лечение, достигала прекращения приступов в результате

назначения первых уже двух ПЭП; дальнейшая коррекция терапии оказывалась малоперспективной (Chen Z. et al, 2018).

На основании результатов исследования Р. Кwan и М. J. Brodie специальной Рабочей группой ILAE было сформулировано следующее определение: эпилепсия является фармакорезистентной в случае сохранения у пациента эпилептических приступов, несмотря на полноценные попытки применения двух и более переносимых и корректно подобранных схем приёма ПЭП, как в монотерапии, так и в комбинации (Kwan P. et al., 2010). Как видно, ключевым критерием является количество опробованных схем медикаментозного лечения при условии их адекватности и полноценности; длительность лечения, частота эпилептических приступов, а также возможность назначения ПЭП с иным механизмом действия не учитываются.

В приведённой серии исследований группы Р. Кwan и М. J. Brodie, в общей сложности проводившихся в период с 1982 по 2014 гг., не было отмечено изменения доли пациентов с ФРЭ, несмотря на появление в клинической практике ПЭП с новыми механизмами действия. Значимых различий с точки зрения эффективности между «старыми» (карбамазепин, вальпроат натрия, фенитоин и этосуксимид) и «новыми» ПЭП (ламотриджин, габапентин, окскарбазепин, тиагабин, топирамат и вигабатрин) выявить не удалось (Chen Z. et al, 2018; Kwan P., Brodie M. J., 2000).

В Таблице 1 представлены данные о доле фармакорезистентных пациентов в работах, опубликованных на разных этапах развития противоэпилептической фармакотерапии; следует учитывать, что в приведённых работах использовали разные определения ФРЭ.

Таблица 1 – Частота неэффективности медикаментозной  
противоэпилептической терапии

Источник	Частота неэффективности лечения	Минимальная длительность ремиссии, лет	Число ПЭП, включённых в исследование
Gowers W. R., 1881	57 %	–	–
Coatsworth J. J., 1971 (цит. по Rodin E. A., 1972)	45–64 %	–	16
Annegers J. F. et al, 1979	30 %	5	–
Goodridge D. M., Shorvon S. D., 1983	19 %	2	6
Cockerell O. C. et al, 1997	14 %	3	–
	32 %	5	
Kwan P., Brodie M. J., 2000	36 %	1	10
Sillanpää M., Schmidt D., 2006	19 %	5	–
Schiller Y., Najjar Y., 2007	16,6 %	1	7
Карлов В. А., 2019: – 1958–1972 гг. – 1973–1992 гг. – 1993–2000 гг.	45 %	–	6 6 (в т. ч. карбамазепин) ? (вальпроаты, ламотриджин, фенобарбитал, дифенин и др.)
	36 %	–	
	34 %	–	
Chen Z. et al, 2018	26,3 %	1	> 12

Как видно, со времён Уильяма Говерса, работавшего в эпоху популярности первых эффективных ПЭП – бромидов, и по настоящий момент, когда в клиническую практику вошли более 25 ПЭП с различным фармакодинамическим и фармакокинетическим профилем, сохраняется достаточно обширный пул пациентов с ФРЭ. Следовательно, можно сделать вывод, что фармакорезистентность, наиболее вероятно, является особой характеристикой течения заболевания у отдельных па-

циентов с эпилепсией, а не следствием ограниченности возможностей фармакотерапии. Однако механизм развития фармакорезистентности остаётся неясным.

### 1.3. Модели патогенеза фармакорезистентной эпилепсии

На сегодняшний день предложено несколько концепций, объясняющих развитие фармакорезистентности у пациентов с эпилепсией. Условно их можно разделить на две группы: в одних моделях акцент делают на проблемах фармакокинетики и фармакодинамики ПЭП, в других – на особенностях течения собственно эпилепсии. В настоящем разделе представлены ключевые положения основных концепций патогенеза ФРЭ.

1. Гипотеза транспортёров отчасти основывается на данных, полученных в ходе исследования устойчивости опухолей центральной нервной системы к химиотерапии; ключевым звеном патогенеза ФРЭ при этом оказывается нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера для ксенобиотиков, в том числе для ПЭП. В частности, было показано что в ткани головного мозга пациентов с ФРЭ имеет место гиперэкспрессия гена *MDR1 (ABCB1)*, продуктом которого является гликопротеин Р – представитель семейства белков, ассоциированных с множественной лекарственной устойчивостью. Функция данного белка, экспрессируемого эндотелиальными клетками гематоэнцефалического барьера, состоит в АТФ-зависимом транспорте ксенобиотиков в кровь (Якушева Е. Н., Титов Д. С., 2018). В исследованиях с использованием иммуногистохимических методов, а также позитронно-эмиссионной томографии головного мозга с (R)-<sup>11</sup>C-верапамилем *in vivo*, у пациентов с ФРЭ гиперпродукцию наблюдали гликопротеина Р, причём в случае прекращения эпилептических приступов в результате хирургического лечения его уровень снижался (Bauer M. et al, 2014; Puyas-Feldmann M. et al, 2020; Fonseca-Barriendos D. et al, 2022). Последнее может указывать на динамический характер фармакорезистентности, реагирующей на экзогенные факторы. Имеются данные о роли генетической предрасположенности: некоторые функциональные полиморфизмы гена *ABCB1* были ассоциированы с

повышенным риском формирования фармакорезистентности (Chouchi M. et al, 2017; Lv R. J. et al, 2017; Heinrich A. et al, 2018).

Гипотеза транспортёров требует дальнейших исследований и на данный момент не может полностью объяснить феномен ФРЭ и ФРФЭ. В частности, известно, что не все ПЭП являются субстратом для гликопротеина P, а роль других белков-транспортёров в формировании фармакорезистентности изучена недостаточно (Leandro K. et al, 2019). Кроме того, гликопротеин P экспрессируется не только на эндотелиоцитах, но и на мембране нейронов и способен вызывать её деполяризацию (Czornuj L. et al, 2021). С другой стороны, он экспрессирован не только в центральной нервной системе, но и в желудочно-кишечном тракте, слюнных железах, почках, обеспечивая устойчивость организма к ксенобиотикам (Langeh U. et al, 2021). Следовательно, гиперпродукция или гиперфункция белков-транспортёров может приводить к формированию фармакорезистентности как путём нарушения процессов распределения ПЭП в организме (не только на уровне гематоэнцефалического барьера), так и за счёт участия в эпилептогенезе.

2. Гипотеза мишеней. Мишень лекарственного средства – это структура, обеспечивающая клинически значимый ответ на введение данного лекарственного средства в терапевтической дозе (Beck H., 2007). Для ПЭП такой структурой является синапс: вольтаж- и лиганд-зависимые каналы пре- и постсинаптической мембран, а также белки, обеспечивающие высвобождение медиаторов. Соответственно, устойчивость к влиянию ПЭП может быть обусловлена некоторыми структурно-функциональными особенностями мишеней у пациентов.

В пользу гипотезы мишени свидетельствуют данные о снижении чувствительности нейронов к действию карбамазепина, выявленное в операционном материале пациентов с ФРФЭ, в частности, при МБВЭ (Jandová K. et al, 2006). Кроме того, при ФРФЭ отмечались локальные изменения структуры и снижение активности рецепторов к гамма-аминомасляной кислоте (ГАМК) в области эпилептического очага (Сажина Т. А. и соавт., 2020). В аспекте дисфункции ГАМКергической системы следует отметить, что при использовании распространённых моделей хронической эпилепсии на основе эпилептического статуса или электриче-

ского киндлинга до 40 % лабораторных животных оказываются резистентными к фенобарбиталу – агонисту ГАМК-рецепторов типа А (Bankstahl M. et al, 2012). Снижение чувствительности к воздействию фенобарбитала и других ПЭП, в том числе перекрёстная, может происходить постепенно, на фоне длительного приёма; в этом случае говорят о развитии толерантности (Громов Л. А. и соавт., 2012; Карлов В. А., 2019).

Тем не менее, у пациентов с ФРЭ как правило отмечается резистентность одновременно к нескольким ПЭП с разными механизмами действия; в некоторых случаях может иметь место «панфармакорезистентность» (Rogawski M. A., 2013). Это предполагает дефект сразу многих белков-мишеней, что требует дополнительного объяснения. Наиболее перспективным направлением исследований в рамках гипотезы мишеней следует считать изучение эпигенетических изменений в нейронах эпилептического очага: модификации гистонов, метилирования дезоксирибонуклеиновой кислоты и других (Fonseca-Barriendos D. et al, 2021).

3. Гипотеза нейронных сетей. В основе патогенеза эпилепсии лежит дисфункция не отдельных, сравнительно локализованных популяций нейронов, как это считалось ранее, а распределённых в пространстве сетей, состоящих из многих таких популяций и связей между ними; иными словами, эпилепсия является патологией коннектома (Spencer S. S., 2002). Исходя из этого, М. Tang с соавторами предположили, что при ФРЭ в результате процессов нейропластичности формируются устойчивые патологические нейронные сети, не подавляемые на молекулярном уровне эндогенной антиэпилептической системой (Tang M. et al, 2011).

Следует отметить, что существование в центральной нервной системе эпилептической и антиэпилептической систем постулировалось ещё с 1960-1970-х гг. в работах отечественных учёных (Бехтерева Н. П., Камбарова Д. К., Поздеев В. К., 1978; Карлов В. А., 2017; Крыжановский Г. Н., 2009; Окуджава В. М., 1969; Степанова Т. С., Грачёв К. В., 1971). Эпилепсию при этом рассматривали как дисрегуляторное заболевание головного мозга, при которой происходит срыв компенсации гиперактивности патологической интеграции, сформировавшейся вокруг

некоторого генератора, то есть эпилептической системы, в то время как антиэпилептическая система препятствует распространению и генерализации эпилептической активности (Карлов В. А, 2019; Крыжановский Г. Н., 2009). В терминах коннектомики эпилептическая и антиэпилептическая система являются нейронными сетями, функционально противоположными друг другу. Их структурно-функциональная организация, а также изменения в процессе развития заболевания и на фоне терапевтических вмешательств в настоящее время является предметом активного изучения (Zaveri H. P. et al, 2020).

4. Гипотеза внутренне присущей тяжести заболевания. Как известно, эпилепсия представляет собой многочисленную гетерогенную группу заболеваний, отличающихся в том числе по своему прогнозу. Так, для самоограничивающихся (самокупирующихся) эпилептических синдромов, к которым относят, например, эпилепсию с центрально-височными пиками (роландическую), типична спонтанная ремиссия при достижении определённого возраста (Мухин К. Ю. и соавт., 2020). У большинства пациентов с юношеской миоклонической эпилепсией удаётся достичь длительной медикаментозной ремиссии, однако попытки отмены ПЭП сопряжены с высоким риском рецидива (Pietrafusa N. et al, 2021). Наконец, такие заболевания, как, например, синдром Леннокса–Гасто, характеризуются заведомо неблагоприятным прогнозом даже при интенсивном лечении (Cross J. H. et al, 2017). При этом индивидуальные исходы при одной и той же форме эпилепсии – в том числе при упомянутых выше синдромах – существенно разнятся (Мухин К. Ю. и соавт., 2020; Cross J. H. et al, 2017; Pietrafusa N. et al, 2021). Таким образом, с точки зрения вероятности достижения ремиссии эпилептические заболевания формируют спектр, на одном конце которого находятся случаи с доброкачественным, самоограничивающимся течением, иногда даже не требующим назначения ПЭП, а на другом – ФРЭ и, в частности, ФРФЭ.

Приведённые факты, по мнению М. А. Rogawski и М. R. Robinson (2008), указывают на то, что фармакорезистентность – не дополнительный, внешний компонент, а неотъемлемая, конституциональная характеристика клинической картины у индивидуального пациента при данном виде эпилепсии (Rogawski

М. А., Robinson M. R., 2008). Фармакорезистентность, согласно данной концепции, является следствием воздействия тех же нейробиологических факторов, что обуславливают тот или иной уровень тяжести заболевания в целом, то есть фенотипическую вариабельность данной формы эпилепсии (Rogawski M. A., 2013; Tang F. et al, 2017). Таким образом, устойчивость к лекарственной терапии является частным проявлением тяжёлого течения эпилепсии и патогенетически неотделима от него. Индивидуальные фенотипы эпилепсии формируют спектр не только по вероятности ответа на лекарственную терапию, но и по тяжести заболевания.

Фундаментальной основой гипотезы внутренне присущей тяжести являются данные о повышении внеклеточной концентрации глутамата в эпилептическом очаге пациентов с ФРФЭ, а также у лабораторных крыс, подвергшихся киндлингу (Pérez-Pérez D., Frías-Soria C. L., Rocha L., 2021). Однако следует отметить, что киндлинг не является полностью адекватной моделью эпилепсии у человека, поэтому нет уверенности, что эти результаты могут быть транслированы в клиническую практику, чтобы подкрепить данную гипотезу (Kandratavicius L. et al, 2014).

В клиническом аспекте для обсуждаемой гипотезы существенное значение приобретает поиск факторов риска развития фармакорезистентности. В некоторых работах было показано, что значимым предиктором ФРЭ является высокая частота эпилептических приступов до начала лечения (Hitiris N. et al., 2007; Löscher W., Brandt C., 2010; Sillanpää M., Schmidt D., 2008). По мнению авторов концепции, она свидетельствует о большей чувствительности головного мозга к патологическому процессу и, следовательно, тяжёлом течении заболевания (Rogawski M. A., 2013). Однако в опубликованном позднее метаанализе W. Хуе-Пинг и соавторов подтвердить значимость высокой частоты эпилептических приступов в дебюте эпилепсии как фактора риска развития фармакорезистентности не удалось, что было обусловлено высокой гетерогенностью данных (Хуе-Пинг W. et al, 2019).

Как видно, внутренне присущая тяжесть заболевания является в значительной степени абстрактной категорией, для которой на сегодняшний день не полу-

чено безусловных патофизиологических коррелятов. Есть основания предполагать, что в последующем данную гипотезу удастся связать с патологией коннектома или некоторыми генетическими факторами, определяющими фенотип заболевания, – в рамках гипотезы нейронных сетей или гипотезы мишеней соответственно; предложены и другие потенциальные биомаркеры тяжести течения эпилепсии, в частности, медиаторы воспаления и высокочастотные осцилляции (Архипова Н. Б., Улитин А. Ю., Александров М. В., 2018; Ситовская Д. А. и соавт., 2021; Santana-Gomez C. E. et al, 2021).

На наш взгляд, ценность данной гипотезы заключается в том, что она позволяет вывести изучение устойчивости к фармакотерапии эпилепсии в более широкий контекст клинического течения заболевания, включающего, согласно определению ПЛАЕ, как эпилептические приступы, так и их нейробиологические, психосоциальные и другие последствия. Другими словами, проблема фармакорезистентности рассматривается как фактор, влияющий на тяжесть течения эпилепсии.

#### 1.4. Факторы риска и типы течения фармакорезистентной эпилепсии

Как отмечалось выше, фармакорезистентность не является облигатной характеристикой течения как эпилепсии вообще, так и отдельных её форм. В связи с этим неоднократно предпринимались попытки определения предикторов развития ФРЭ и в частности ФРФЭ. В работах группы Р. Kwan и М. J. Brodie, а также других авторов была доказана прогностическая значимость неэффективности первой схемы фармакотерапии (Brodie M. J. et al, 2012; Chen Z. et al, 2018; Giussani G. et al, 2016; Kwan P., Brodie M. J., 2000; Xia L., Ou S., Pan S., 2017). По данным других авторов факторами риска развития ФРЭ являются ранний дебют и высокая продолжительность заболевания, полиморфность эпилептических приступов, их фокальный характер, фебрильные судороги и эпилептический статус в анамнезе, задержка умственного развития, грубый очаговый неврологический дефицит и наличие интериктальной эпилептиформной активности (Huang L. et al, 2014;

Hughes D. M. et al, 2018; Kalilani L. et al, 2018; Xue-Ping W. et al, 2019). Кроме того, вероятным предиктором, как упоминалось выше, является высокая частота эпилептических приступов в дебюте заболевания (Hitiris N. et al., 2007; Löscher W., Brandt C., 2010; Sillanpää M., Schmidt D., 2008).

Определение предикторов фармакорезистентности при структурной фокальной эпилепсии имеет особое значение, поскольку их выявление у пациента позволило бы на более раннем этапе оценить возможность дефинитивного хирургического лечения – резекции или деструкции эпилептического очага. Тем не менее, факторы риска развития ФРФЭ изучены недостаточно. В исследовании P. L. Roy и соавторов, включившем 146 взрослых пациентов с фокальной эпилепсией, из которых 71 (48,6 %) соответствовали критериям фармакорезистентности, повышение риска неэффективности отмечали при дебюте во втором десятилетии жизни, высокой длительности заболевания, наличии фокальных эпилептических приступов с утратой сознания, склерозе гиппокампа, а также при битемпоральной форме заболевания (Roy P. L. et al, 2019). Последние три фактора относятся к вариантам течения синдрома МБВЭ.

Действительно, МБВЭ относится к наиболее частым формам ФРФЭ. По некоторым оценкам, её распространённость в Соединённых Штатах Америки составляет 0,51–0,66 случаев на 1000 населения (Asadi-Pooya A. et al, 2017). Исследования МБВЭ в основном проводились на пациентах, проходивших хирургическое лечение, поэтому данных о её естественном течении и риске развития фармакорезистентности недостаточно. В исследовании M. S. Pohlen и соавторов устойчивость к медикаментозному лечению отмечалась у 85,3 % пациентов с МБВЭ, несмотря на применение современных ПЭП (Pohlen M. S. et al, 2017). По-видимому, фармакорезистентность при МБВЭ также не является облигатной, и некоторые авторы описывают «доброкачественный» или «мягкий» вариант течения, при котором лекарственная терапия эффективна (Cheng Seng Leong E., Seneviratne U., 2020; Labate A. et al, 2016). К факторам риска типичного фармакорезистентного течения при МБВЭ относят ранний дебют и высокую длительность за-

болевания, фебрильные приступы в анамнезе и наличие склероза гиппокампа по данным нейровизуализации (Labate A. et al, 2016; Pohlen M. S. et al, 2017).

Для МБВЭ, ассоциированной со склерозом гиппокампа, характерно двухфазное течение: типично развитие сложных фебрильных и, в части случаев, афебрильных эпилептических приступов в раннем детском возрасте с последующим латентным периодом – спонтанным ПДОЭП – и рецидивом фармакорезистентных афебрильных приступов в подростковом или взрослом возрасте (Baulac M., 2015). Следовательно, при таком варианте течения МБВЭ не является фармакорезистентной изначально. Действительно, в некоторых работах было показано, что фармакорезистентность может быть нестабильной, и у отдельных пациентов с различными формами ФРЭ и ФРФЭ возможно значимое улучшение, ПДОЭП и даже ремиссии (Brodie M. J. et al, 2012; Choi H. et al, 2016; Josephson C. B., Pohlmann-Eden V., 2012). Так, в исследовании H. Choi и соавт. проводили анализ течения заболевания у пациентов с ФРЭ (Choi H. et al, 2016). Средняя длительность периода наблюдения составила 65 месяцев (СО – 39,8 месяца). Стойкая неэффективность фармакотерапии отмечена только в 53 % случаев; у остальных пациентов выявлены либо флюктуирующий характер ответа на лечение (ПДОЭП с последующим возобновлением приступов; 16 %), либо переход к ПДОЭП до окончания исследования (31 %). В работе M. J. Brodie и соавторов, проанализировавших паттерны ответа на медикаментозное лечение у 1098 пациентов с эпилепсией, флюктуирующая фармакорезистентность выявлена в 16 %, а стойкая – в 25 % случаев (Brodie M. J. et al, 2012). В других исследованиях частоту флюктуирующего течения ФРЭ оценивали в 12–42,5 % (Амирханян М. Г. и соавт., 2017; Giussani G. et al, 2016; Gomez-Ibañez A. et al., 2013; Neligan A. et al, 2011; Schmidt D., Sillanpää M., 2012; Sillanpää M., Schmidt D., 2006).

Предикторы типа течения ФРЭ изучены недостаточно. По некоторым данным, фактором риска стойкого течения ФРФЭ является височно-долевая локализация эпилептического очага (Choi H. et al, 2016). Следует подчеркнуть, что не было выявлено ПЭП, назначение которых приводило к преодолению фармакорезистентности и переходом к ПДОЭП (Munger Clary H., Choi H., 2011).

Таким образом, у части пациентов с ФРЭ отмечается флюктуирующее течение с периодической эффективностью фармакотерапии. В дальнейшем эпилептические приступы возобновляются и плохо отвечают на медикаментозную терапию. В определённом смысле ПДОЭП при флюктуирующем течении ФРЭ можно охарактеризовать как «фармакорезистентную эпилепсию без фармакорезистентности». Данное противоречие по крайней мере отчасти можно объяснить тем, что минимальная длительность ПДОЭП (12 месяцев или три максимальных межприступных интервала до начала лечения) не имеет патофизиологического обоснования.

Обращаясь к концепции внутренне присущей тяжести, можно предположить, что стойкая фармакорезистентность является показателем тяжёлого течения эпилепсии у данного пациента, в то время как флюктуирующая – указывает на большую устойчивость центральной нервной системы патологическому процессу, т. е., условно, на среднюю степень тяжести течения. Однако данное предположение требует дальнейшего изучения конкретных последствий протекания ФРФЭ по тому или иному типу и его влияния на клинико-неврологические характеристики заболевания. Кроме того, представляется целесообразным выявить предикторы стойкой фармакорезистентности, что позволит на раннем этапе выявлять группы риска отягощённого течения ФРФЭ.

#### 1.5. Качество жизни при фармакорезистентной фокальной эпилепсии

В соответствии с определением эпилепсии, комплексная оценка тяжести её течения должна включать не только характеристики эпилептических приступов, но и многочисленные ассоциированные непароксизмальные проявления, а также социальные последствия заболевания (Зенков Л. Р., 2016; В. А. Михайлов и соавт., 2010; Fisher R. S. et al, 2005). Адекватным показателем, отражающим степень влияния всех перечисленных факторов на жизнь пациента с ФРФЭ и, следовательно, тяжесть заболевания, является КЖ.

Согласно определению Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), КЖ – это индивидуальное восприятие своей позиции в жизни в контексте культурной среды и системы ценностей, в которой проживает индивид, в соответствии с его целями, ожиданиями, стандартами и воззрениями (Felce D., Perry J., 1995). Предложены и иные определения, при этом во всех случаях подчёркивают субъективность и многофакторность этого показателя (Белоусов Д. Ю., 2008). В медицине, как правило, рассматривают КЖ, связанное со здоровьем. Понятия «состояние здоровья», «качество жизни» и «качество жизни, связанное со здоровьем» не удаётся чётко разграничить (Karimi M., Brazier J., 2016). Тем не менее, именно последние два показателя доступны для количественной оценки.

По этой причине КЖ на сегодняшний день является важнейшим критерием при изучении исходов заболевания и эффективности медицинских технологий, поскольку даёт возможность зафиксировать, в том числе в динамике, и включить в анализ субъективное мнение пациента о своём состоянии (Costa D. S. J. et al, 2021). Качество жизни как показатель, отражающий взгляд больного на исход лечения, приобретает центральное значение в современной концепции ценностной медицины и может быть использован не только для решения научных задач, но и для принятия решений в здравоохранении (Шляхто Е. В., Яковенко И. В., 2017).

На Рисунке 2 представлена одна из наиболее распространённых моделей КЖ, предложенная J. V. Wilson и P. D. Cleary и впоследствии дополненная С. Е. Ferrans с соавторами (Costa D. S. J., King M. T., 2013; Ferrans C. E. et al, 2005; Wilson J. V., Cleary P. D., 1995). В этой концепции биологические факторы, связанные с заболеванием, обуславливают возникновение и определённый уровень выраженности симптомов как элементов восприятия пациентом нарушения своего физического, эмоционального или когнитивного статуса (Costa D. S. J., King M. T., 2013; Wilson J. V., Cleary P. D., 1995).

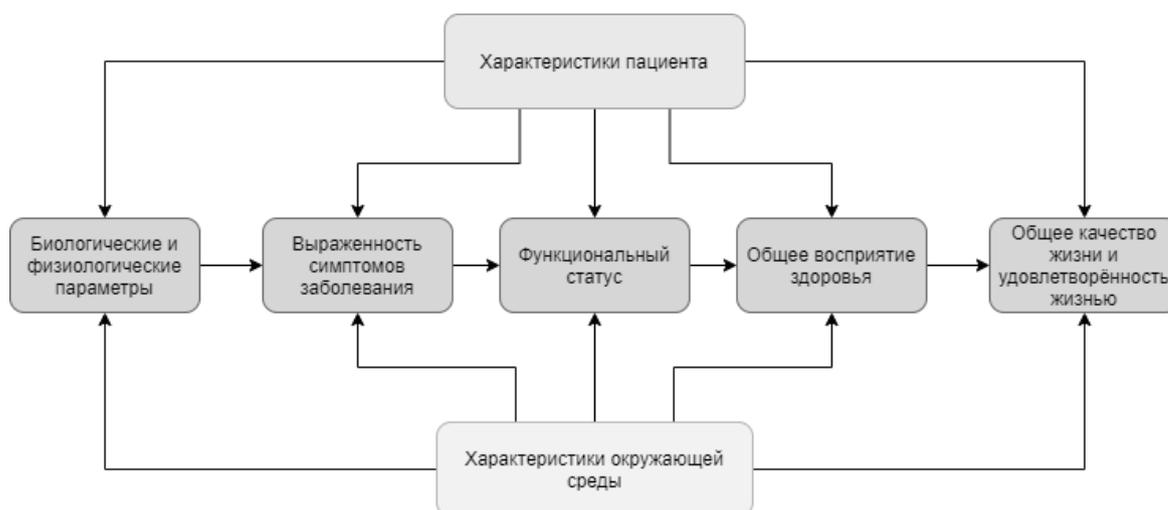


Рисунок 2 – Концептуальная модель КЖ, ассоциированного со здоровьем, по J. V. Wilson и P. D. Cleary (1995) в модификации С. Е. Ferrans с соавторами (2005)

Типичными мерами симптомов является частота и интенсивность (Ferrans С. Е. et al, 2005). Кроме того, симптомы могут быть оценены при помощи обобщённых или специализированных опросников; к последним относится, например, Госпитальная шкала тревоги и депрессии. В свою очередь, симптомы оказывают влияние на функциональный статус пациента – способность выполнять задачи в различных областях, в частности физическую, социальную, ролевую и психологическую функции. Эти домены могут быть оценены соответствующими методами по отдельности (в частности, на основе Международной классификации функционирования) либо в целом, например, с помощью опросников. Синтез всех перечисленных ранее компонентов создаёт обобщённое субъективное представление о состоянии здоровья, из которого, с учётом внешнего контекста и индивидуальной системы ценностей и жизненных приоритетов, формируется определённый уровень КЖ. На каждом этапе также имеет место влияние индивидуальных характеристик пациента, а также социальных и физических факторов внешней среды.

Основным методом измерения КЖ является применение опросников, заполняемых пациентом (Costa D. S. J. et al, 2021). С точки зрения области применения они могут быть разделены на общие и специальные (Мороз И. Н., 2019).

Общие опросники не привязаны к определённому заболеванию и являются релевантными и для здоровых респондентов; к ним относится, например, Краткий опросник ВОЗ для оценки качества жизни. Преимуществом общих опросников является возможность сравнения КЖ у лиц с разным состоянием здоровья. Специальные опросники разрабатывают для отдельных заболеваний, областей медицины, методов лечения и т. д. (Мороз И. Н., 2019). Примером специального опросника для пациентов с эпилепсией является Quality Of Life In Epilepsy Patients (QOLIE), представленного в различных по объёму вариантах для взрослых (QOLIE-89, QOLIE-31 и QOLIE-10), а также в адаптированных версиях для детей и подростков (QOLCE и QOLIE-AD-48).

Эпилепсия оказывает глубокое негативное влияние на КЖ пациента и его близких, одновременно затрагивая физические, социальные и психологические аспекты. По данным систематического обзора А. Saadi и соавт. (2016), включившего более 7000 пациентов с эпилепсией, средняя оценка КЖ по опроснику QOLIE-31 при эпилепсии составляет 59,8 баллов (СО – 8,0) при максимальном значении 100 баллов, при этом в странах с высоким уровнем дохода этот показатель значимо выше (Saadi A. et al, 2016). В Таблице 2 представлены результаты измерения КЖ у больных эпилепсией по данным российских исследователей.

Таблица 2 – КЖ у пациентов с эпилепсией из Российской Федерации, оценённое с помощью опросника QOLIE-31, по данным разных авторов

Исследование	Итоговая оценка (среднее ± СО), баллы	Примечание
Лебедева А. В. и соавт., 2011	42,43 ± 3,83	ФРФЭ
Лусникова И. В., 2008	42,9 ± 3,2	ФРФЭ
Меликян Э. Г., 2011	42,19 ± 4,19	–
Меликян Э. Г., Гехт А. Б., 2011	40,84 ± 3,70	Пациенты пожилого возраста
Теренкаль Е. А., 2013	45,7 ± 2,5	ФРФЭ
Фирсов К. В. и соавт., 2019	48,1	ФРФЭ

Обращают на себя внимание более низкие в сравнении со среднемировым уровнем показатели КЖ у пациентов с ФРФЭ в исследованиях, проведённых в Российской Федерации. Так, по данным Э. Г. Меликян (2008), при сопоставлении с результатами измерений КЖ, проведёнными в Соединённых Штатах Америки, Испании, Венгрии, Франции и Венгрии, средняя итоговая оценка по QOLIE-31 у российских пациентов с эпилепсией была снижена более чем на 35 %, в особенности в разделах «Эмоциональное благополучие», «Интеллектуальная деятельность» и «Социальное функционирование» (Меликян Э. Г., 2008).

Таким образом, тяжесть эпилепсии может быть косвенно оценена посредством измерения КЖ с помощью специализированных опросников. При эпилепсии и, в частности, при ФРФЭ отмечается существенное снижение КЖ. Его уровень при этом определяется сложным взаимодействием некоторого набора факторов, связанных с заболеванием, индивидуальными особенностями пациента и внешней средой.

#### 1.6. Возможные детерминанты качества жизни при фармакорезистентной фокальной эпилепсии

Определение ключевых факторов, влияющих на уровень КЖ у пациентов с ФРФЭ, позволит выделить приоритетные направления лечебных мероприятий в данной группе больных. Исходя из модели J. B. Wilson и P. D. Cleary (1995), разнообразие предполагаемых детерминантов можно условно разделить на три группы:

- симптомы заболевания (факторы, связанные с эпилепсией как таковой),
- факторы внешней среды (биологические и социальные),
- индивидуальные характеристики пациента (биологические, социальные, психологические; сюда же следует отнести коморбидные нарушения).

Следует отметить, что исследование влияния перечисленных коморбидных состояний при эпилепсии на КЖ в рамках ценностной медицины предполагает использование инструментов для сбора сообщений об исходах вмешательства или

заболевания, заполняемых самим пациентом (англ. “patient-reported outcomes”), то есть различных опросников (Moura L. M. V. R. et al, 2019; Ronen G. M. et al, 2018). Это позволяет формализовать и выразить количественно мнение пациента о своём здоровье, получаемом лечении, качестве жизни. Предложено большое количество опросников для оценки сообщаемых пациентом исходов при эпилепсии, в том числе разработанных именно для данного заболевания (Schougaard L. M. V. et al, 2020). Однако их адаптация для использования в разных странах и культурах требует не только перевода текста опросника, но и изучения результатов его применения в новой популяции с возможной коррекцией инструмента. Этот многоступенчатый процесс включает в себя в том числе анализ надёжности опросника, то есть демонстрации его внутренней непротиворечивости и соответствия поставленным задачам (Voparai J. K., Singh S., Kathuria P., 2018). Внедрение в практику новых адаптированных версий опросников, а также обоснование использования неспециализированных инструментов в узких группах больных, позволит лучше оценить состояние здоровья и КЖ у пациентов с ФРФЭ и выявить пути повышения эффективности лечения.

Учитывая, что центральным проявлением эпилепсии являются эпилептические приступы, можно ожидать, что их высокая частота и (или) тяжесть будут оказывать негативное влияние на КЖ. Это подтверждается результатами некоторых исследований, однако в целом данные характеристики оказываются второстепенными, а во многих работах – вовсе не значимыми для КЖ (Меликян Э. Г., Гехт А. Б., 2010; Luoni C. et al, 2011; Ridsdale L. et al, 2017; Silva B. et al, 2019; Tombini M. et al, 2021). Вероятно, имеет значение и этиология заболевания: при идиопатической эпилепсии В. А. Карлов и О. С. Иноземцева наблюдали более высокое КЖ по сравнению с симптоматической и криптогенной (в терминах классификации эпилепсии ILAE 1989 г.). При этом КЖ при криптогенной эпилепсии в данной работе было значимо выше, чем при симптоматической, несмотря на наличие клинически выраженной тревоги в данной группе пациентов. По мнению авторов, данный факт объясняется промежуточным положением криптогенной

эпилепсии между симптоматической и идиопатической, т. е. между генетическими и экзогенными факторами (Карлов В. А., Иноземцева О. С., 2016).

Эпилепсия оказывает негативное влияние не только на физические и психические, но также и на социальные аспекты здоровья пациента (Парфёнова Е. В. и соавт., 2018; Veghi E., 2019). Одним из ключевых социальных факторов, негативно влияющих на КЖ, является стигматизация пациентов с эпилепсией (Михайлов В. А., 2008; Парфёнова Е. В. и соавт., 2017). Получены также данные, указывающие на нейропсихологический дефицит у пациентов с эпилепсией, обуславливающий социальную дезадаптацию, например, в виде снижения способности к распознаванию эмоций и моделированию психики человека (Steiger В. К., Jokeit Н., 2017). Снижение доступности образования и медицинской помощи, сложности в трудоустройстве, реализации репродуктивных планов также оказывают негативное влияние на КЖ при эпилепсии (Дмитренко Д. В. и соавт., 2015; Одинцова Г. В., Нестерова С. В., 2018; Парфёнова Е. В. и соавт., 2018; Catalán-Aguilar J. et al, 2022; Veghi E., 2019).

Непароксизмальные нейропсихологические и социальные последствия эпилепсии, согласно концептуальному определению и классификации ILAE, являются неотъемлемой частью клинической картины заболевания (Fisher R. S. et al, 2005; Scheffer I. E. et al, 2017). Как следует из Рисунка 1, классификация эпилепсии ILAE помимо типа приступов и этиологии включает в себя и коморбидные нарушения. Показано, в частности, что риск их развития при эпилепсии выше, чем при другом неврологическом заболевании с пароксизмальным типом течения – мигрени (Selassie A. W. et al, 2014). Ключевое значение при эпилепсии и, в частности, при ФРФЭ имеет нейропсихиатрическая коморбидность, в целом выявляемая в 30–50 % случаев (Незнанов Н. Г., Киссин М. Я., 2019; Gaitazis A. et al, 2004). К наиболее распространённым состояниям относят когнитивную дисфункцию, расстройства аутистического спектра, тревожные и аффективные расстройства, мигрень и др. (Шова Н. И. и соавт., 2019; Demarquay G., Rheims S. et al, 2021; Selassie A. W. et al, 2014).

Представляется обоснованным предположение, что наличие выраженных коморбидных расстройств нейропсихиатрического профиля при ФРФЭ также является показателем высокой тяжести заболевания (в терминах М. А. Rogawski) наряду с устойчивостью к медикаментозному лечению и высокой частотой эпилептических приступов. Ниже будет рассмотрено влияние на КЖ при ФРФЭ таких нейропсихиатрических нарушений, как тревога и депрессия, а также значимость для КЖ патологической усталости и нарушений сна.

Тревожные и депрессивные расстройства относятся к важнейшим коморбидным состояниям при эпилепсии (Незнанов Н. Г., Киссин М. Я., 2019; Selassie A. W. et al, 2014). При ФРЭ их распространённость почти в три раза выше, чем при контролируемой эпилепсии (Сивакова Н. А., Коцюбинский А. П., Липатова Л. В., 2017). В зарубежных публикациях распространённость депрессии при эпилепсии оценивают в 32 % (95%-й ДИ – 28–35 %), а риск её развития у данных больных в течение жизни составляет 13 % (Fiest K. M. et al, 2013; Rashid H. et al, 2021). Распространённость тревоги при эпилепсии, по некоторым данным, достигает 22,9 % (95%-й ДИ – 18,2–28,4 %; Scott A. J. et al, 2017). По данным Городского эпилептологического центра Санкт-Петербурга (Россия) аффективные расстройства отмечались у 18,9 % пациентов с эпилепсией, при этом в 45,9 % случаев их выявляли уже на начальных этапах заболевания. Аналогичные показатели для тревожных расстройств составили 17,2 % и 67 % соответственно (Киссин М. Я., Незнанов Н. Г., 2006). Тревога и депрессия могут иметь нозогенный характер, т. е. представлять собой психическую реакцию на факт заболевания, или развиваться в качестве нежелательных побочных явлений при приёме ПЭП (Киссин М. Я., Селютина Е. В., 2019). Вероятно также наличие общих звеньев патогенеза эпилепсии и эмоциональных расстройств; в этом случае последние более точно было бы назвать осложнениями эпилепсии (Аведисова А. С. и соавт., 2018; Josephson C. B., Jetté N., 2017; Medel-Matus J. S., Oroszco-Suárez S., Escalante R., 2021). Наличие тревоги и депрессии является фактором риска суицида у пациентов с ФРФЭ и требует активной терапии (Шова Н. И., Михайлов В. А., 2019; Lu E. et al, 2021).

Неоднократно было показано, что тревога и депрессия относятся к ключевым детерминантам КЖ при эпилепсии, возможно, даже более важным, чем эпилептические приступы (Аведисова А. С. и соавт., 2018; Меликян Э. Г., 2011; Agrawal N. et al, 2016; Johnstone B. et al, 2021; Lima E. M. et al, 2021; Luoni C. et al, 2011; Micolaud-Franchi J.-A. et al, 2017; Prisdie J. C. et al, 2018). Наличие тревоги и (или) депрессии при МБВЭ было ассоциировано с повышением тяжести течения заболевания: более частыми эпилептическими приступами и фармакорезистентностью (Nogueira M. H. et al, 2017). Определение роли данных коморбидных расстройств в снижении КЖ у пациентов с ФРФЭ среди прочих факторов представляет особый интерес в контексте определения рисков хирургического лечения.

Усталость – это выраженное и устойчивое ощущение слабости или истощения физического и (или) психического характера (Hernandez-Ronquillo L. et al, 2011). У здорового человека она является предсказуемой и ограниченной по времени физиологической реакцией на длительную, интенсивную деятельность (Finsterer J., Mahjoub S. Z., 2013; Kluger B. M. et al, 2013). Отличительными особенностями патологической усталости (ПУ) являются утрата причинно-следственной связи с напряжением, стойкость и длительность, выраженное негативное влияние на работоспособность. Повышение риска развития ПУ наблюдают при многих неврологических заболеваниях: рассеянном склерозе, болезни Паркинсона, инсульте и др. (Gavrilov Y. V. et al, 2018). По некоторым данным ПУ отмечается у 29,5–52 % пациентов с эпилепсией или в 4,1 раза чаще, чем в общей популяции (Çilliler A. E., Güven B., 2020; Ettinger A. B. et al, 1998, 2016; Kwon O. P. et al, 2017; Mula M. et al, 2017; Yan S. et al., 2016).

Применительно к эпилепсии можно выделить по крайней мере три вида усталости. Во-первых, пациенты могут испытывать чисто физиологическую усталость в повседневной жизни; следует учитывать, что она может служить триггером для эпилептических приступов (Balamurgan E. et al, 2013; Ferlisi M., Shorvon S., 2014). Во-вторых, по окончании приступа, особенно моторного, характерно появление постиктальной усталости, которая по своему механизму является физиологической, однако непосредственно связана с симптомами заболевания.

Наконец, пациенты с эпилепсией могут отмечать интериктальную усталость – собственно ПУ.

По данным разных авторов, ПУ при эпилепсии ассоциирована с другими коморбидными состояниями – тревожными и депрессивными расстройствами и нарушениями сна (Hamelin S. et al, 2010; Kwon O.-Y., Park S.-P., 2016; Kwon O.-Y. et al, 2017; Leite Neves G. S. M., de Mota Gomes M. 2013; Yan S. et al., 2016). Приём некоторых ПЭП, особенно в высоких дозах, способен приводить к развитию ПУ (Çilliler A. E., Güven B., 2020; Mula M. et al, 2017; Sarkis R. A. et al, 2018). Так, в исследовании М. Mula и соавт. пациентам с эпилепсией, принимающих ПЭП в режиме монотерапии, предлагали заполнить специализированный опросник – Профиля нежелательных побочных явлений. По результатам обработки полученных данных наиболее часто усталость отмечалась при приёме ламотриджина, леветирацетама и карбамазепина (Mula M. et al, 2017). Таким образом, возможным способом борьбы с ПУ при эпилепсии (в особенности при фармакорезистентном течении, когда пациенты принимают несколько ПЭП одновременно) является коррекция лекарственной терапии.

Распространённость нарушений сна у пациентов с эпилепсией в 2–4 раза выше, чем в общей популяции (Khatami R. et al, 2006). Одной из наиболее распространённых жалоб, связанных со сном, при эпилепсии является избыточная дневная сонливость (ИДС), отмечающаяся в 10–47,5 % случаев (Giorelli A. S. et al, 2013; Jo S. et al, 2020). Несмотря на определённое феноменологическое сходство с усталостью, данные многих исследований указывают на независимость этих состояний у пациентов с эпилепсией (Hamelin S. et al, 2010; Leite Neves G. S. M., de Mota Gomes M., 2013; Yan S. et al., 2016). Имеются основания предполагать, что ИДС также снижает КЖ (Карлов В. А., Иноземцева О. С., 2016; Piperidou C. et al, 2008). В числе собственных предикторов ИДС при эпилепсии называют нежелательное побочное действие ПЭП, депрессию, трудовую занятость, а также эпилептическую активность (Lee S.-A. et al, 2019).

Снижение качества сна и бессонница выявляются у 32–53 % пациентов с эпилепсией (Çilliler A. E., Güven B., 2020; Im H.-J. et al, 2016; Pizzatto R. et al,

2013). Данные состояния также могут быть следствием приёма некоторых ПЭП, а также проявлением тревожных и депрессивных расстройств, и негативно влияют на КЖ (Карлов В. А. и соавт., 2017; Прокудин М. Ю. и соавт., 2020; Kataria L., Vaughn B. V., 2016). Так, в исследовании М. Bergmann и соавт. изучали нарушения сна у пациентов с ФРЭ при помощи специализированного опросника; был выявлен повышенный риск диссомнии по сравнению с контрольной группой, что сопровождалось снижением КЖ, а также повышение риска синдрома обструктивного апноэ во сне (Bergmann M. et al, 2020).

Таким образом, уровень КЖ определяется совокупным действием разнородных факторов, в том числе специфичных для разных стран. Детерминанты КЖ в российских популяциях пациентов с ФРФЭ требуют уточнения, в том числе с использованием комплексного анализа как отдельных показателей, так и их общего влияния.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Характеристика клинического материала

Проведённое исследование является неинтервенционным, поперечным. В него вошёл 131 взрослый пациент с ФРФЭ структурной этиологии, направленный в Российский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с 2017 по 2020 гг. с целью решения вопроса о хирургическом, а также наблюдавшиеся после выполненного хирургического вмешательства.

Критерии включения:

1. Пациенты со структурной ФРФЭ.
2. Возраст от 18 лет и старше.
3. Информированное добровольное согласие пациента.

Критерии невключения:

1. Выраженные когнитивные нарушения (менее 17 баллов по Монреальской шкале когнитивной оценки).
2. Неспособность понять и заполнить предложенные опросники в силу языкового барьера или иных причин.
3. Возраст старше 60 лет.
4. Наличие соматической патологии, утяжеляющей состояние пациента и ухудшающей общий прогноз.

Критерии исключения:

1. Преобладание в клинической картине психогенных неэпилептических приступов или других неэпилептических пароксизмов.
2. Отказ пациента от участия в исследовании.

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом.

Диагноз эпилепсии устанавливали в соответствии с рабочим клиническим определением ILAE (Fisher R. S. et al, 2014). Диагноз формулировали в соответствии с Классификацией эпилепсии ILAE (Авакян Г. Н. и соавт., 2017; Scheffer I. et al, 2017). Фармакорезистентную эпилепсию констатировали согласно определению Рабочей группы Комиссии по терапевтическим стратегиям ILAE (Рогачёва Т. А., 2019; Kwan P. et al, 2010).

В исследованную выборку вошли 71 (54 %) мужчина и 60 (46 %) женщин. Средний возраст в целом по выборке составил 30,7 года (от 18 до 60 лет; СО – 8,4 года). Распределение исследованной выборки по полу и возрасту представлено на Рисунке 3.

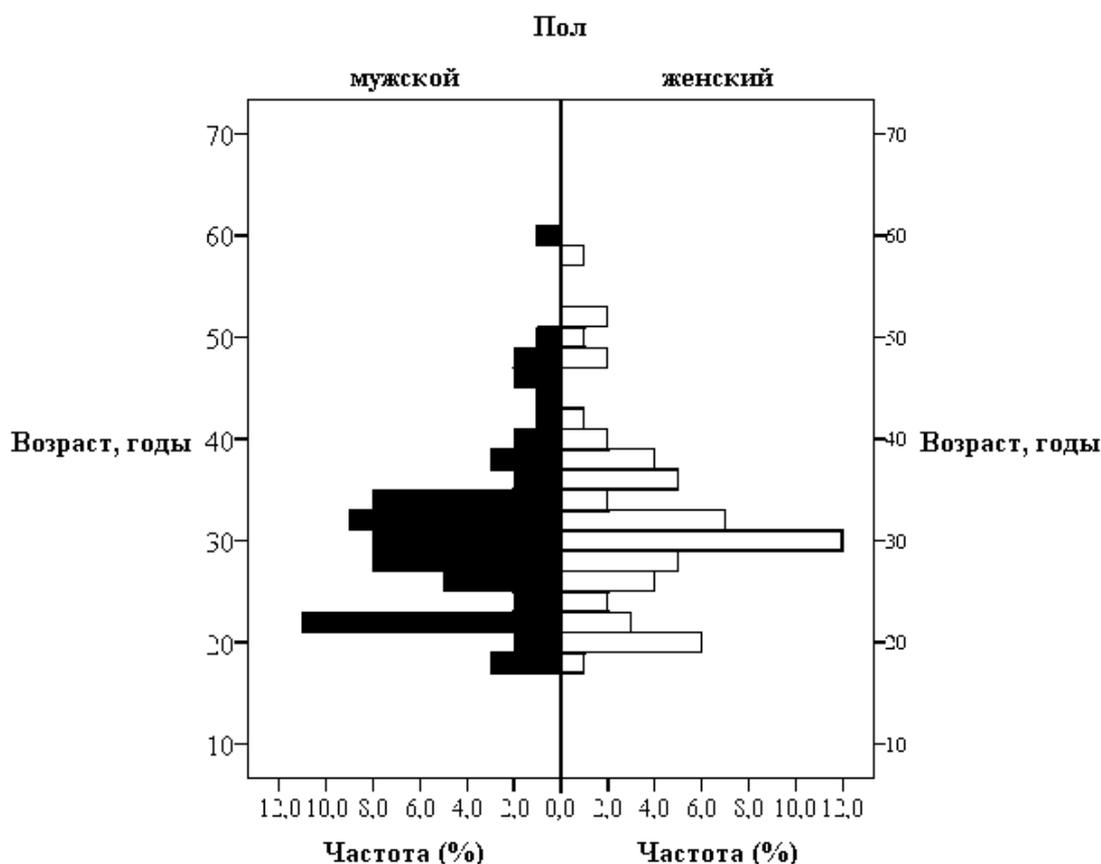


Рисунок 3 – Распределение пациентов исследованной выборки по полу и возрасту (n = 131)

Как видно, в исследованную выборку вошли преимущественно пациенты молодого возраста. Средний возраст среди мужчин составил 30,3 года (СО – 8,3 года), женщин – 31,3 года (СО – 8,65 года). Статистически значимых различий по

возрасту между пациентами мужского и женского пола выявлено не было ( $p = 0,57$ ).

Средний возраст дебюта заболевания – 12 лет (от 1,5 месяцев до 43 лет). Медиана длительности заболевания – 19 лет (межквартильный размах (МКР) – от 11 до 25 лет). Таким образом, основная часть выборки была представлена пациентами молодого возраста с высокой длительностью заболевания.

В исследованной выборке на долю нетрудоустроенных приходилось 50 % (65/131), в том числе учащихся – 5 % (6/131); трудоустроено было 46 % пациентов (60/131). При этом 62 % пациентов (81/131) имели среднее, в том числе среднее специальное, образование, 11 % (14/131) – неоконченное высшее, 27 % (36/131) – высшее.

Распределение работающих пациентов по профессиям согласно Международной стандартной классификации занятий 2008 г. представлено в Таблице 3.

Таблица 3 – Распределение работающих пациентов по профессиональной занятости ( $n = 62$ )

Группа занятий	Всего	
	Абс. число	%
Руководители	3	5,0
Специалисты-профессионалы	29	48,3
Специалисты-техники и иной средний специальный персонал	2	3,3
Служащие	5	8,3
Работники сферы обслуживания и торговли	9	15,0
Квалифицированные рабочие промышленности и рабочие родственных занятий	7	11,7
Неквалифицированные работники	5	8,3
Всего	60	100

Как следует из Таблицы 3, около половины работающих пациентов с ФРФЭ были специалистами-профессионалами, в том числе программистами, преподавателями, инженерами на производстве. В трёх случаях (5 %) заболевание не помешало пациентам вести предпринимательскую деятельность или занимать руководящие должности.

Большинство пациентов исследованной выборки не состояли в браке (83/131, 63 %), ещё 9 % (12/131) были в разводе. Всего в браке состояло 36 пациентов (28 %).

При исследовании неврологического статуса оценивали степень когнитивной дисфункции и наличие значимого очагового дефицита. Среднее значение Монреальской шкалы когнитивной оценки составило 24 балла (СО – 3,2 балла). Снижение когнитивных функций отмечено в 100 случаях (76 %), во всех случаях нарушения имели умеренную степень выраженности (от 17 до 26 баллов по Монреальской шкале).

Очаговый неврологический дефицит выявлен в двух случаях (1,5 %) в виде центрального гемипареза лёгкой или умеренной степени. Из них в одном случае он был обусловлен шизэнцефалией, в другом – последствиями черепно-мозговой травмы. Ни в одном из случаев гемипарез не приводил к утрате способности к самостоятельной ходьбе; оценка независимости данных пациентов по модифицированной шкале Рэнкин составила 3 балла.

В исследование включали пациентов, как направленных на предхирургическое обследование, так и уже перенёвших хирургическое вмешательство по поводу ФРФЭ. Распределение пациентов по видам лечения представлено в Таблице 4.

Таблица 4 – Распределение пациентов исследованной выборки по видам ранее проведённого лечения ФРФЭ

Вид лечения	Всего	
	Абс. число	%
Только лекарственная терапия	90	68,7
Лекарственная терапия и хирургическое лечение, в том числе:	41	31,3
– резекция или деструкция эпилептического очага,	38	29,0
– стимуляция блуждающего нерва	3	2,3
Всего	131	100

К операциям, направленным на резекцию или деструкцию эпилептического очага, относились передняя темпоральная резекция (29 наблюдений), топэктомия в пределах одной из лобных (4) либо островковых (1) долей и стереотаксическая радиочастотная амигдалогиппокампотомия (4 наблюдения). В 19 случаях операция была выполнена на левом полушарии большого мозга, в 19 – на правом.

Пациентов, направленных на предхирургическое обследование, обследовали на амбулаторных и (или) стационарных условиях. Некоторые пациенты, у которых были выявлены показания к хирургическому лечению ФРФЭ, в последующем по разным причинам не завершали предхирургического обследования либо отказывались от проведения операции. Предхирургическое обследование проводили в соответствии с концепцией эпилептогенной зоны Н. Lüders (Lüders Н. О. et al, 2006). Оно включало электроэнцефалографию (ЭЭГ) либо видео-ЭЭГ-мониторинг с записью во время сна, магнитно-резонансную томографию головного мозга, а также нейропсихологическое обследование. Продолжительность и вид электрофизиологического обследования определялся клинической ситуацией (Крылов В. В., Синкин М. В., Трифонов И. С., 2019; Прокудин М. Ю. и соавт., 2021; Koutroumanidis М. et al, 2017). При наличии показаний с целью уточнения локализации эпилептогенной зоны выполняли позитронно-эмиссионную томографию головного мозга с  $^{18}\text{F}$ -дезоксиглюкозой, а также инвазивный мониторинг

биоэлектрической активности различной длительности после имплантации внутречерепных электродов. Для определения рисков послеоперационного неврологического дефицита части пациентов выполняли функциональную магнитно-резонансную томографию с картированием двигательных и речевых зон коры головного мозга и трактографию, а также интраоперационный нейрофизиологический мониторинг.

Пациенты, которым хирургическое вмешательство было выполнено ранее, обследовались в амбулаторных либо стационарных условиях. В последнем случае при наличии показаний выполняли ЭЭГ либо видео-ЭЭГ-мониторинг.

Полученные данные о расположении эпилептических очагов и, соответственно, формах фокальной эпилепсии у пациентов, вошедших в исследование, суммированы в Таблице 5.

Таблица 5 – Распределение пациентов исследованной выборки по локализации и латерализации эпилептического очага (n = 131)

Локализация	Латерализация				Всего
	Не установлена	Левосторонняя	Правосторонняя	Двусторонняя	
Не установлена	28	1	1	0	30 (22,9 %)
Медиобазальные структуры височной доли	4	38	33	3	78 (59,5 %)
Лобная доля	2	3	7	2	14 (10,7 %)
Затылочная доля	0	1	0	0	1 (0,8 %)
Островок	0	1	0	0	1 (0,8 %)
Две и более доли	0	3	2	2	7 (5,3 %)
Всего	34 (25,9 %)	47 (35,8 %)	43 (32,8 %)	7 (5,3 %)	131 (100,0 %)

Как следует из Таблицы 5, в выборке преобладали пациенты с медиобазальной височной эпилепсией – 78 человек (59,5%); на долю экстраатемпоральных

форм приходилось около 18 % наблюдений. 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.

Данные о характере эпилептогенного поражения, обусловливавшего развитие заболевания, были доступны в 84 наблюдениях (64 %), из них:

фокальная кортикальная дисплазия I и II типов .....	35 (39,3 %)
склероз гиппокампа .....	21 (23,6 %)
фокальная кортикальная дисплазия III типа .....	12 (13,5 %)
опухоли головного мозга.....	6 (6,7 %)
гетеротопии серого вещества.....	3 (3,4 %)
кистозно-глиозные изменения .....	3 (3,4 %)
прочие .....	4 (4,5 %)

Как видно, наиболее распространёнными эпилептогенными поражениями в исследованной выборке были фокальные кортикальные дисплазии. Реже всего (менее трёх наблюдений) встречались посттравматические и постинфекционные кистозно-глиозные изменения вещества головного мозга, шизэнцефалия, полимикрогирия, церебральные каверномы, гамартома гипоталамуса. Следует отметить, что у одного пациента могло быть выявлено одновременно два или более эпилептогенных поражений, в частности при фокальной кортикальной дисплазии III типа.

## 2.2. Клинико-неврологическое обследование

При изучении клинической картины заболевания у пациентов с ФРФЭ нами условно было выделено два синдрома: пароксизмальный и непароксизмальный. К характеристикам пароксизмального синдрома мы относили семиологию эпилептических приступов, их частоту, тяжесть. В рамках непароксизмального синдрома нами оценивались коморбидные состояния нейropsychиатрического профиля: тревога, депрессия, ПУ, нарушения сна, ИДС.

При включении в исследование проводили опрос пациента и его родственников, а также анализ предоставленной медицинской документации и видеозаписей с целью уточнения семиологии эпилептических приступов и их частоты. Суждение об эпилептическом характере приступов выносили на основании их клинической картины и сопоставления с данными электрофизиологических обследований. Приступы классифицировали согласно Рабочей классификации типов эпилептических приступов на основании описания пациентов, его родственников, предоставленной медицинской документации и видеозаписей, а также при непосредственном наблюдении, в том числе в ходе видео-ЭЭГ-мониторинга (Авакян Г. Н. и соавт., 2017; Литвиненко И. В. и соавт., 2017; Прокудин М. Ю. и соавт., 2020; Fisher R. S. et al, 2017). Отмечали, наличие в структуре эпилептических приступов двигательного компонента (судорог, автоматизмов), нарушения сознания и трансформации в билатеральные тонико-клонические приступы (БТКП).

При сборе анамнеза заболевания отдельно обращали внимание на следующие показатели:

- возраст возникновения первого нефебрильного эпилептического приступа,
- частота эпилептических приступов до назначения ПЭП или в первый год заболевания,
- ПЭП, принимавшиеся за время заболевания и на момент включения в исследование, их количество и суточные дозы,
- наличие периодов отсутствия эпилептических приступов длительностью от 12 месяцев и более после манифестации заболевания.

С целью анализа предшествовавшей противоэпилептической терапии учитывали два количественных показателя: количество ПЭП за всё время заболевания и его отношение к длительности заболевания (как показатель, отражающий темп подбора противоэпилептической терапии).

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 всех принимаемых пациентом препаратов (Бочанова

Е. Н. и соавт., 2016; Deckers C. L. P. et al., 1997). Установленная суточная доза – средняя поддерживающая доза лекарственного средства, применяемого по его основному показанию у взрослых. Значение данного показателя для каждого ПЭП брали из Указателя «Анатомо-терапевтическо-химическая классификация лекарственных средств – Установленная суточная доза», разработанного Центром сотрудничества ВОЗ по методологии статистики лекарств (АТС/DDD Index 2022, 2022). Поскольку в Указателе не приведена установленная суточная доза для бензобарбитала, у пациентов, принимавших данный ПЭП, лекарственную нагрузку не рассчитывали.

С целью оценки клинико-неврологических особенностей течения заболевания, а также качества жизни пациентам предлагали самостоятельно заполнить следующие опросники:

1. Опросник «Качество жизни у больных при эпилепсии» (Quality of Life in Epilepsy, QOLIE-31) состоит из 31 вопроса, позволяющих количественно изучить следующие аспекты качества жизни, связанного со здоровьем: беспокойство о приступах, качество жизни в целом, эмоциональное благополучие, бодрость и энергия, интеллектуальная деятельность, социальное функционирование и влияние лекарственных средств (Cramer J. A. et al, 1998). Значение по каждому из разделов, а также итоговая оценка могут составлять от 0 до 100 баллов, где большим значениям соответствует более высокий уровень качества жизни (приложение Б).

2. Ливерпульская шкала тяжести эпилептических приступов 2.0 (Liverpool Seizure Severity Scale, LSSS), была впервые предложена G. A. Baker и соавт. в 1991 г. и впоследствии существенно переработана (Baker G. A. et al., 1991; Scott-Lennox J. et al., 2001). В современном виде она состоит из 12 вопросов, касающихся различных клинических элементов эпилептических приступов (утрата сознания, ороалиментарные автоматизмы, прикусывание языка и т. д.). При заполнении LSSS пациента просят иметь в виду лишь наиболее тяжёлые эпилептические приступы за последние четыре недели. Тяжесть эпилептического приступа в результате обработки ответов на предложенные вопросы оценивали по шкале от 0 до 100 баллов, где меньшим значениям соответствовали более лёгкие приступы. В

случае, если за последний месяц приступов не отмечалось, шкале присваивалось значение 0 баллов. Данный опросник использовался в специально выполненном нами переводе (приложение Б).

3. Опросник депрессии при неврологических заболеваниях для эпилепсии (Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy, NDDI-E) является инструментом для скрининга большого депрессивного расстройства при эпилепсии. Он состоит из шести утверждений, для которых пациент указывает степень своего согласия по шкале Ликерта от 1 («Никогда») до 4 («Всегда или часто») баллов, имея в виду своё состояние в последние две недели перед тестированием. Соответственно, минимальный возможный результат NDDI-E – 6 баллов, максимальный – 24 балла. В оригинальной, англоязычной версии результат от 15 баллов и выше указывает на высокий риск тяжёлой депрессии (Gilliam F. G. et al., 2006). В связи с небольшим количеством элементов, данный опросник оказывается удобным инструментом для скрининга депрессии у пациентов с эпилепсией. Данный опросник использовался в специально выполненном нами переводе (приложение В).

4. Госпитальная шкала тревоги и депрессии (ГШТД) предназначена для скрининга соответствующих аффективных расстройств у пациентов с различными заболеваниями или в общей популяции (Zigmond A. S., Snaith R. P., 1983). Она состоит из двух подшкал, «Тревога» и «Депрессия», каждая из которых содержит по семь вопросов (приложение Г). Ответы даются по четырёхбалльной шкале Ликерта. При значении подшкал от 12 баллов и выше констатируют клинически выраженную тревогу и (или) депрессию.

5. Шкала усталости (Fatigue Severity Scale, FSS) состоит из девяти вопросов, направленных на оценку данного симптома (преимущественно в физическом аспекте) за последнюю неделю перед тестированием (Krupp L. V. et al, 1989). Ответы даются по семибалльной шкале Ликерта (приложение Д). Итоговое значение шкалы представляет собой среднее арифметическое ответов на девять вопросов. При значениях FSS от 4 баллов и выше констатируют выраженную усталость.

6. Шкала влияния усталости (Fatigue Impact Scale, FIS) состоит из 40 вопросов, 10 из которых затрагивают когнитивный статус, 10 – физическое состояние и 20 – психосоциальный статус (Fisk J. D. et al, 1994). Ответы даются по пятибалльной шкале Ликерта (от 0 до 4). Результаты рассчитываются отдельно по указанным разделам; суммарное значение шкалы может составлять от 0 до 160 баллов, где большим значениям соответствует более выраженное влияние усталости на различные стороны жизни пациента (приложение Е).

7. Эпвортская шкала сонливости (Epworth Sleepiness Scale, ESS) состоит из 11 вопросов с ответами в виде четырёхбалльной шкалы Ликерта (от 0 до 3 баллов). Значение шкалы представляет собой сумму ответов на вопросы (Johns M. W., 1991). При результате от 11 баллов и выше делают вывод о повышенной дневной сонливости (приложение Ж).

8. Питтсбургский индекс качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI) – широко используемый опросник для выявления диссомний (Buysse D. J. et al, 1989). Он включает 24 вопроса, на 19 из которых пациент отвечает самостоятельно, а на последние пять – на основе мнения стороннего наблюдателя. Четыре вопроса являются открытыми, в остальных же требуется выбрать один из четырёх вариантов ответа (шкала Ликерта). В количественный анализ включают только 19 первых вопросов, которые характеризуют следующие компоненты: субъективное качество сна, латентность сна, привычная эффективность сна, нарушения сна, приём снотворных лекарственных средств и нарушения в дневное время. Результаты по каждому из компонентов индекса суммируют. Общая оценка может принимать значения от 0 до 24 баллов, где более высокие значения указывают на снижение качества сна (приложение З).

Опросники ESS, FSS, FIS, PSQI, а также ГШТД были использованы в русскоязычных версиях, ранее валидированных у пациентов с рассеянным склерозом и миастенией (Alekseeva T. M. et al, 2018, 2019; Gavrilov Y. V. et al, 2018).

Деление пациентов на группы проводили по различным критериям в зависимости от решаемой задачи.

### 2.3. Статистический метод

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). Характер распределения данных оценивали графическим методом, а также с помощью критерия Холмогорова–Смирнова. В анализе пользовались непараметрическими критериями в связи с тем, что распределения значений большинства переменных отличались от нормального. Нулевые гипотезы отвергали при  $p \geq 0,05$ . Для сравнения двух независимых групп пользовались критерием Манна–Уитни, трёх и более – критерием Краскела–Уоллеса. Корреляционный анализ проводили с помощью критерия Спирмена. В случае сравнения групп по категориальным переменным пользовались двусторонним точным тестом Фишера. С целью выделения ключевых детерминантов КЖ проводили множественный линейный регрессионный анализ.

## ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ФОКАЛЬНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

### 3.1. Качественные и количественные характеристики эпилептических приступов

Пароксизмальный синдром у пациентов с эпилепсией может быть охарактеризован с качественной и количественной точек зрения. Во-первых, на основании анализа клинической (семиологической) картины, а также данных видео-ЭЭГ-мониторинга, эпилептические приступы относят к тому или иному типу в соответствии с классификацией ILAE (Fisher R. S. et al, 2017). Во-вторых, ключевым параметром, на изменение которого направлены лечебные мероприятия при эпилепсии и ФРФЭ в частности, является частота эпилептических приступов. Клиническая картина некоторых форм эпилепсии характеризуется определённой частотой приступов (например, высокой при детской абсансной эпилепсии или очень низкой при синдроме Панайотопулоса), но в целом данный показатель обнаруживает достаточно высокую изменчивость, в том числе у отдельно взятого пациента на разных этапах развития заболевания и в зависимости от эффективности лечения. Другой количественной характеристикой пароксизмального синдрома является тяжесть эпилептических приступов. В контексте изучения КЖ при ФРФЭ представляется оправданным включение в анализ данных о восприятии тяжести эпилептических приступов самими пациентами.

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. Качественные характеристики приступов, наиболее типичных для каждого пациента исследованной выборки на момент сбора данных, представлены в Таблице 6. Следует подчеркнуть, что для более полной оценки 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 эпи-

лептического приступа в соответствии с классификацией ИАЕ (2017 г.), но и в течение всего его развития.

Таблица 6 – Распределение пациентов с ФРФЭ по семиологическим характеристикам эпилептических приступов превалирующего типа (N = 131)

Характеристика приступов	Абс. число	%
Без двигательного компонента	23	17
С двигательным компонентом	109	83
Без нарушения сознания	17	13
С нарушением сознания	114	87
Без трансформации в БТКП	88	67
С трансформацией в БТКП	43	33

Как следует из Таблицы 6, наиболее часто отмечались эпилептические приступы с моторным фокальным началом, нарушением сознания, без трансформации в БТКП. Это может быть обусловлено доминированием в исследованной выборке пациентов с МБВЭ, для которой данный тип приступов весьма характерен.

При дальнейшем анализе взаимосвязи характеристик эпилептических приступов с другими особенностями клинического течения заболевания обнаружено, что в подгруппе пациентов с преимущественно моторными фокальными приступами ( $n = 109$ ) первый приступ развился в более раннем возрасте ( $p = 0,02$ ; Рисунок 4), а длительность заболевания оказалась значимо выше ( $p = 0,007$ ) по сравнению с таковыми у пациентов с бессудорожными эпилептическими приступами.

Как видно на Рисунке 4, несмотря на статистически значимое различие между группами, на индивидуальном уровне возраст начала заболевания не позволяет прогнозировать появление моторного компонента в структуре эпилептического приступа: например, в выборку вошли пациенты с поздним дебютом и судорожными приступами и наоборот.

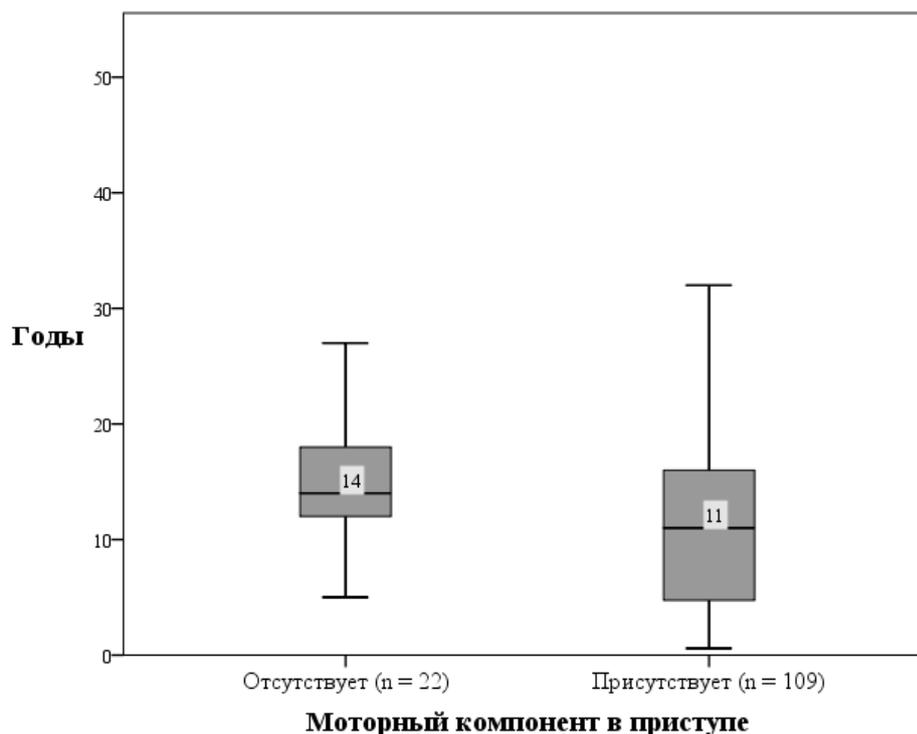


Рисунок 4 – Возраст развития первого эпилептического приступа в зависимости от наличия моторного компонента в структуре превалирующих эпилептических приступов ( $p = 0,02$ )

При анализе количественных характеристик пароксизмального синдрома получены следующие результаты. Медиана частоты эпилептических приступов на момент включения в исследование составила 3 приступа в месяц (МКР – от 1 до 7 приступов в месяц). Обращала на себя внимание высокая гетерогенность выборки по данному показателю. Так, у одной пациентки приступы были очень частыми (около 150 раз в месяц). При этом у 46/131 пациентов с ФРФЭ (35 %) в течение предшествующих трёх месяцев приступов не отмечалось. При сравнении частоты эпилептических приступов у пациентов с различной семиологической картиной статистически значимых различий не выявлено ( $p = 0,89$  для группы пациентов с приступами с моторным компонентом,  $p = 0,06$  – для группы с приступами с нарушениями сознания и  $p = 0,40$  – для группы с приступами с трансформацией в БТКП).

Медиана субъективной оценки тяжести эпилептических приступов в исследованной выборке составила 27,5 балла из 100 по LSSS (МКР – от 2,5 до 47,5 балла); среднее значение этого показателя в группе пациентов, отмечавших приступы

в течение трёх последних месяцев (85/131), – 38 баллов (СО – 18 баллов). В последующий анализ включали только эту подгруппу пациентов, поскольку присваиваемое в случае отсутствия эпилептических приступов значение LSSS – 0 баллов – не отражает тяжесть имевшихся ранее эпилептических приступов. Таким образом, в среднем пациенты субъективно оценивали тяжесть приступов как умеренную. При этом оценка по LSSS в данной подгруппе не коррелировала с текущей частотой эпилептических приступов ( $r_s = 0,05$ ,  $p = 0,67$ ).

Результаты анализа влияния качественных характеристик эпилептических приступов на уровень субъективной оценки их тяжести представлены в Таблице 7. С помощью критерия Манна–Уитни проведено сравнение оценок по LSSS при различной семиологической структуре превалирующего типа приступов. В анализ включали только данные пациентов, отмечавших эпилептические приступы в течение трёх предшествующих месяцев ( $n = 85$ ).

Таблица 7 – Сравнение уровня тяжести эпилептических приступов по LSSS в зависимости от их семиологии ( $n = 85$ )

Компонент приступа		Медиана (МКР), баллы	p
Моторный компонент	Присутствует	40,0 (22,5–55,0)	0,27
	Отсутствует	32,5 (19,0–45,0)	
Нарушение сознания	Присутствует	40,0 (23,8–53,8)	0,02
	Отсутствует	20,0 (15,0–37,5)	
Трансформация в БТКП	Присутствует	42,5 (25,0–52,5)	0,67
	Отсутствует	38,8 (21,3–50,0)	

Как видно из Таблицы 7, нарушение сознания в структуре эпилептического приступа было ассоциировано со значимо более высокой оценкой по LSSS, соответствующей большей тяжести приступов. Данный эффект был клинически значимым: разность групповых медиан составила 20 баллов. В то же время, наличие двигательного компонента в составе приступа или трансформация в БТКП не сопровождалась значимыми различиями в оценке по LSSS.

Локализация эпилептического очага и вид эпилептогенного поражения не оказывали влияние на восприятие тяжести приступов ( $p = 0,62$  и  $0,65$  соответственно). Следует отметить, что также не было выявлено значимых различий в оценке по LSSS у пациентов, отмечавших приступы исключительно во сне, по сравнению с остальной частью выборки ( $p = 0,79$ ).

Приём большинства ПЭП не сопровождался значимыми изменениями в уровне восприятия тяжести эпилептических приступов пациентами ( $p > 0,05$ ). Исключение составил лакосамид. В подгруппе пациентов, принимавших данный препарат ( $n = 11$ ), медиана оценки по LSSS была на 15 баллов ниже, чем в остальной части выборки ( $n = 74$ ), что соответствовало меньшей тяжести приступов. Выявленное различие было статистически значимым ( $p = 0,04$ ). Следует отметить, что во всех случаях пациенты принимали лакосамид в комбинации с другими ПЭП. При этом не было выявлено значимых различий в оценке тяжести приступов у пациентов, получавших противоэпилептическое медикаментозное лечение в режиме моно- и политерапии ( $p = 0,43$ ).

Для пациентов после дефинитивного хирургического лечения (резекции или деструкции эпилептического очага) в целом по выборке была характерна значимо более низкая оценка тяжести эпилептических приступов ( $p = 0,03$ ). Однако при исключении из анализа пациентов без приступов за предшествующие три месяца данное различие нивелировалось ( $p = 0,77$ ).

На восприятие пациентами тяжести эпилептических приступов также влияли и некоторые личностные характеристики. В частности, на Рисунке 5 представлены значения LSSS в подгруппах пациентов с разным уровнем образования.

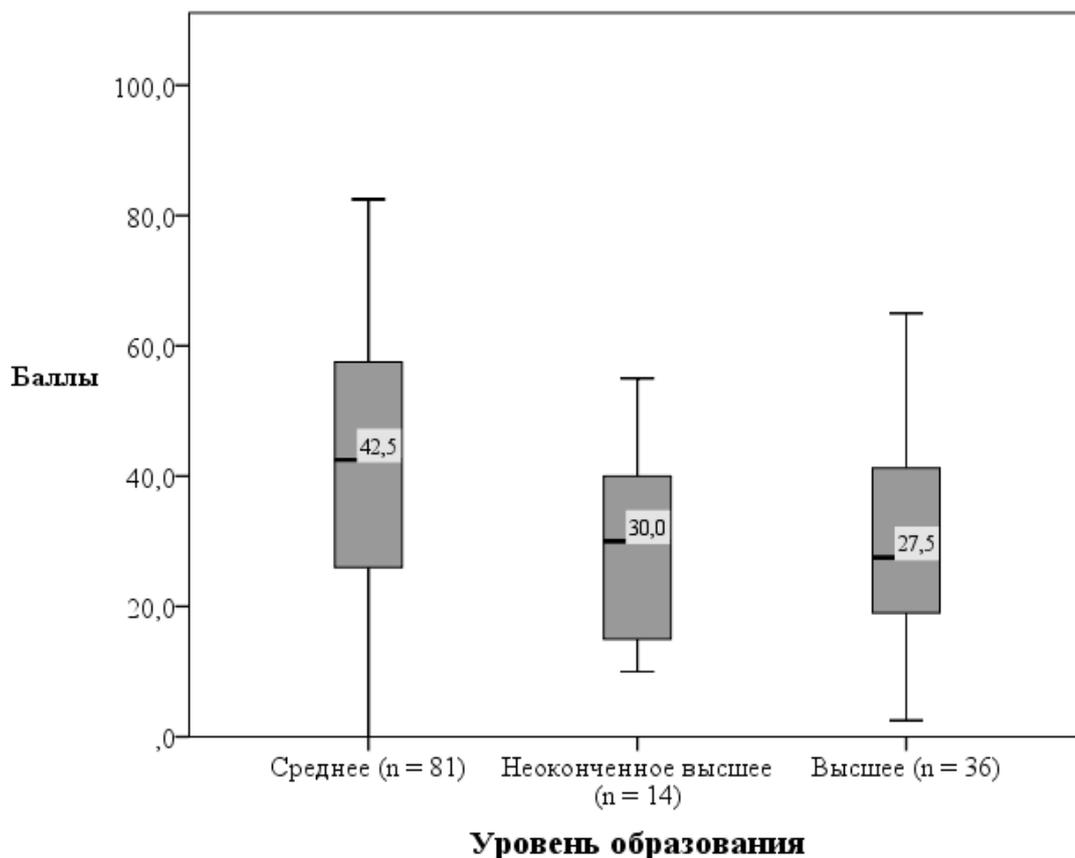


Рисунок 5 – Сравнение оценки субъективной тяжести эпилептических приступов по LSSS у пациентов с различным уровнем образования ( $n = 85$ ;  $p = 0,01$ )

Как видно, в группе пациентов со средним образованием медиана оценки по LSSS была выше на 12,5 баллов, чем в группе больных с неоконченным высшим, и на 15 баллов – с высшим образованием. При дальнейшем анализе, выполненном при помощи критерия Краскелла–Уоллиса, обнаружено, что данное различие между группами является статистически значимым ( $p = 0,01$ ).

Оценка по LSSS не коррелировала с возрастом пациентов ( $r_s = -0,15$ ,  $p = 0,19$ ). Различий в восприятии тяжести эпилептических приступов у пациентов разного пола, семейного положения или трудового статуса в нашем исследовании выявлено не было ( $p = 0,99$ ,  $p = 0,78$  и  $p = 0,09$  соответственно).

Результаты анализа влияния нейропсихиатрических коморбидных расстройств на восприятие пациентом тяжести эпилептических приступов представлены в Таблице 8. Для сравнения подгрупп применяли критерий Манна–Уитни.

Таблица 8 – Значения LSSS в зависимости от наличия эмоциональных расстройств, ПУ, нарушений сна (n = 85)

Коморбидное нарушение		Медиана значений LSSS (МКР), баллы	p
Клинически выраженная тревога	Присутствует	59 (54–70)	0,003
	Отсутствует	38 (23–50)	
Клинически выраженная депрессия	Присутствует	36 (23–70)	0,82
	Отсутствует	40 (25–55)	
Нарушения сна	Присутствуют	43 (30–58)	0,05
	Отсутствуют	39 (21–48)	
Патологическая усталость	Присутствует	40 (23–58)	0,32
	Отсутствует	34 (22–48)	
Избыточная дневная сонливость	Присутствует	53 (25–68)	0,03
	Отсутствует	39 (21–48)	

Как следует из Таблицы 8, эпилептические приступы оценивались как более тяжёлые пациентами с сопутствующей тревогой (разность групповых медиан – 21 балл) и ИДС (14 баллов).

Таким образом, проанализирована тяжесть течения заболевания в группе пациентов с ФРФЭ с точки зрения качественных и количественных клинических характеристик пароксизмального синдрома. Было показано влияние возраста дебюта заболевания на вероятность появления моторного компонента в семиологической картине эпилептического приступа. При помощи специализированного опросника были получены количественные данные о восприятии пациентами с ФРФЭ тяжести своих приступов. В исследованной выборке пациентов с ФРФЭ именно нарушение сознания являлось определяющим семиологическим фактором для формирования субъективной оценки тяжести приступов. Кроме того, её снижение наблюдали у пациентов, принимающих лакосамид, повышение – при наличии сопутствующей тревоги. Также имели значение и индивидуальные характеристики пациента, в частности, уровень образования. Значимых связи частоты эпилептических приступов с их семиологией и тяжестью выявлены не были.

### 3.2. Типы течения фармакорезистентной фокальной эпилепсии

В ходе изучения анамнеза наблюдавшихся пациентов с ФРФЭ было выявлено, что в 33 % (43/131) случаев имел место по крайней мере один ПДОЭП с последующим возобновлением эпилептических приступов. В одном случае (0,01 %) приступы отсутствовали, несмотря на то, что пациент на тот период не принимал ПЭП. В остальных случаях (88/131) ни одна из использованных схем медикаментозной терапии не оказывалась эффективной в долгосрочной перспективе.

Таким образом, заболевание у пациентов с ФРФЭ протекало по двум типам:

1 – стойкое течение, при котором приём ПЭП позволял добиться лишь частичного положительного эффекта или не оказывал существенного влияния на заболевание;

2 – флюктуирующее течение, при котором в результате назначения той или иной схемы специфической фармакотерапии удавалось достичь полного подавления эпилептических приступов в течение года и более (исход лечения 1 по классификации ILAE), однако в конечном итоге заболевание не переходило в клиническую ремиссию и приступы возобновлялись (Рисунок 6).

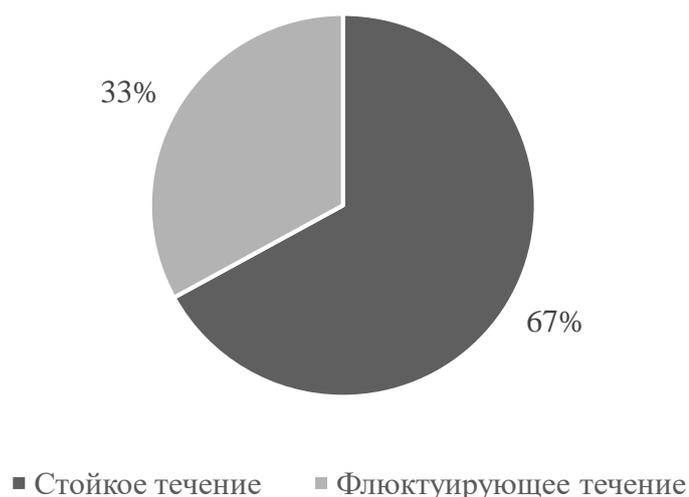


Рисунок 6 – Распределение пациентов по типу течения ФРФЭ

Примерную частоту эпилептических приступов в начале заболевания удалось установить у 82 пациентов с ФРФЭ. Медиана её в общем составила 2 приступа в месяц (МКР – от 2 до 6 приступов в месяц), в группе со стойким течением ФРФЭ – 3 приступа в месяц (МКР – от 1 до 10 приступов в месяц), с флюктуирующим течением – 1 приступ в месяц ( $p < 0,001$ ). Таким образом, настоящее исследование продемонстрировало значимо более высокую частоту 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).

Медиана текущей частоты эпилептических приступов в группе со стойким течением ФРФЭ была выше, чем у пациентов с флюктуирующим течением, – 4 (МКР – от 1 до 8) и 2 приступа в месяц (МКР – от 0 до 5) соответственно. Данное различие также являлось статистически значимым ( $p = 0,03$ ). Поскольку в значительной части наблюдений (46/131) на момент включения по разным причинам имел место длительный межприступный период (три месяца и более), выполнено сравнение долей этих пациентов в группах со стойким и флюктуирующим типами течения ФРФЭ; результаты представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Распределение пациентов, отмечавших и не отмечавших эпилептические приступы в течение трёх месяцев перед включение в исследование, по типу течения ФРФЭ

Группа пациентов	Стойкий	Флюктуирующий	Итого
	Абс. ч. (%)		
С приступами в течение трёх месяцев	61 (69 %)	24 (56 %)	85
Без приступов в течение трёх месяцев	27 (31 %)	19 (44 %)	46
Итого	88 (100 %)	43 (100 %)	131

Дальнейший анализ, проведённый путём расчёта двустороннего точного критерия Фишера, не выявил статистически значимых различий по частоте встречаемости пациентов без приступов за последние три месяца перед включением в исследование в зависимости от типа течения ФРФЭ ( $p = 0,23$ ).

Значимых различий в субъективной оценке тяжести эпилептических 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 в дебюте, так и на более поздних стадиях развития заболевания, в то время как при флюктуирующем типе ФРФЭ приступы развиваются сравнительно реже. Следовательно, частоту приступов в дебюте заболевания можно рассматривать в качестве прогностического признака, определяющего тот или иной тип течения заболевания в будущем. Высокая частота приступов может быть фактором риска более тяжёлого, в частности стойкого течения ФРФЭ.

### 3.3. Стратегии лечения фармакорезистентной фокальной эпилепсии

Общепринятой стратегией лечения эпилепсии является назначение одного ПЭП (монотерапия) в соответствии с типом заболевания и особенностями пациента; затем, в случае неэффективности первой схемы, осуществляется замена ПЭП либо комбинирование со вторым препаратом (переход к политерапии). У пациентов с ФРФЭ следует ожидать высокую распространённость политерапии, и назначение препаратов в высоких дозах вплоть до максимально переносимых. При неэффективности уже второй схемы лечения показано решение вопроса о хирургическом вмешательстве (Щугарева Л. М. и соавт., 2020).

Проведён количественный и качественный анализ медикаментозной противосудорожной терапии на момент включения в исследование, а также исследование фармакологического анамнеза у пациентов, направленных на предхирургическое обследование либо ранее прооперированных по поводу ФРФЭ. Резуль-

таты анализа состава текущей медикаментозной противозепилептической терапии представлены на Рисунках 7 и 8.

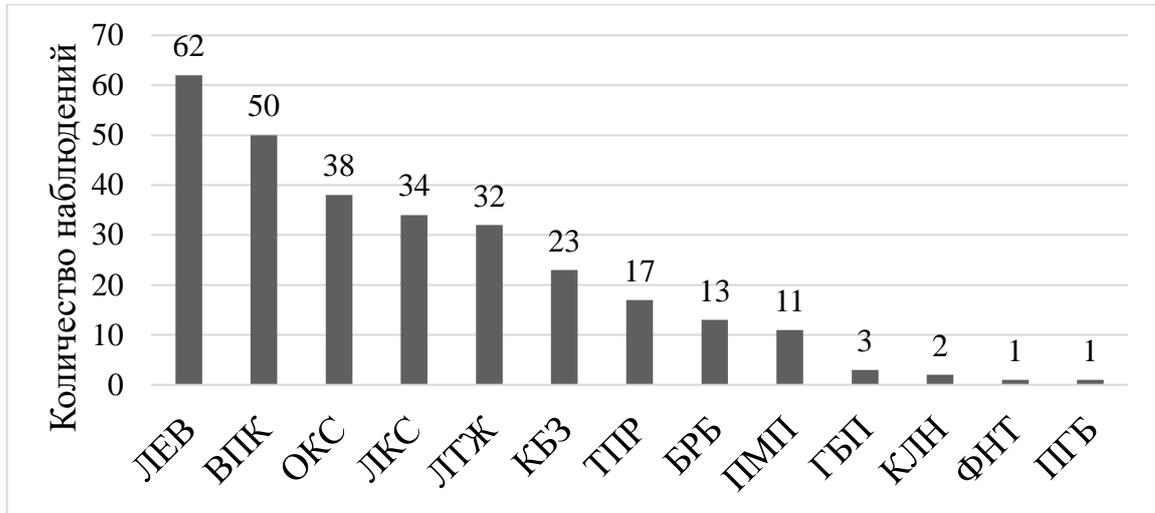


Рисунок 7 – Частота включения ПЭП в текущую схему лечения в исследованной выборке пациентов с ФРФЭ

Примечание: ЛЕВ – левитирацетам, ВПК – препараты вальпроевой кислоты, ОКС – окскарбазепин, ЛКС – лакосамид, ЛТЖ – ламотриджин, КБЗ – карбамазепин, ТПР – топирамат, БРБ – барбитураты (бензобарбитал, фенобарбитал), ПМП – перампанел, ГБП – габапентин, КЛН – клоназепам, ФНТ – фенитоин, ПГБ – прегабалин

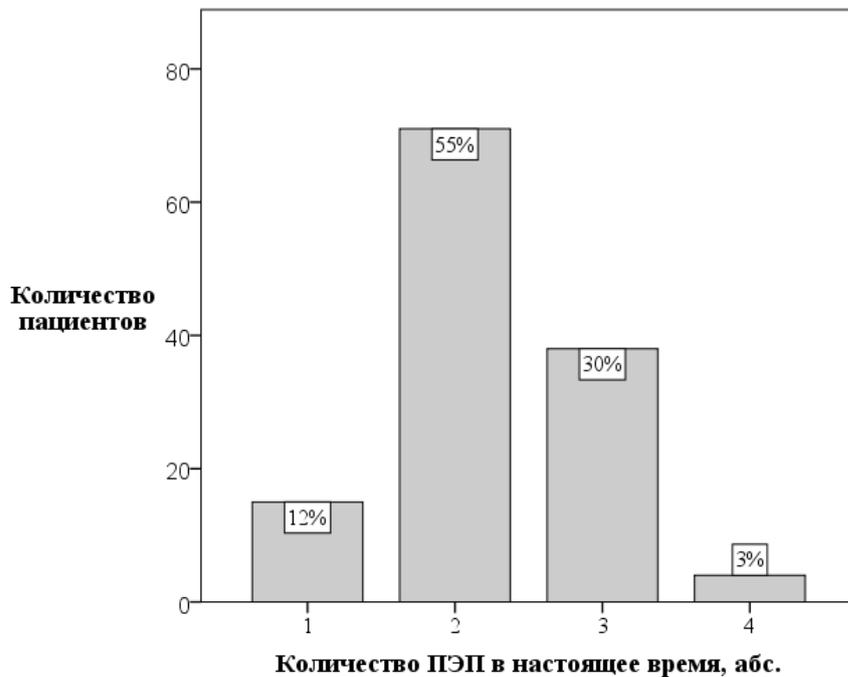


Рисунок 8 – Распределение пациентов с ФРФЭ по количеству принимаемых на момент включения в исследование ПЭП (N = 131)

Как видно на Рисунке 7, чаще всего пациентам были назначены ПЭП широкого спектра действия (леветирацетам и вальпроаты), а также блокаторы натриевых каналов новых поколений (окскарбазепин, ламотриджин, лакосамид).

Большинство пациентов исследованной выборки (115/131, 88 %) на момент включения в исследование получали ПЭП в режиме политерапии (Рисунок 8). Как видно на Рисунке 8, приблизительно в половине наблюдений (72/131, 55 %) пациенты получали комбинацию из двух ПЭП. Медиана количества ПЭП на момент включения в исследование составила 2 препарата (МКР – 2–3 препарата).

При сравнении групп пациентов, принимавших один ПЭП (16/131) и комбинацию ПЭП (115/131), не было выявлено статистически значимого различия в текущей частоте эпилептических приступов (медианы (МКР) – 1 (0–5) и 3 (1–7) приступа в месяц соответственно,  $p = 0,25$ ), в том числе при исключении из расчёта пациентов без приступов в течение последних трёх месяцев ( $p = 0,36$ ). Одновременно при расчёте двустороннего точного критерия Фишера не было выявлено статистически значимых различий в доле пациентов без эпилептических приступов за последние три месяца между подгруппами моно- и политерапии ( $p = 0,24$ ). 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). Для пациентов, принимавших ламотриджин, леветирацетам, лакосамид и перампанел, были характерны значимо более низкие значения данного показателя ( $p < 0,01$  во всех случаях). У подавляющего большинства обследованных пациентов с ФРФЭ (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 высокой лекарственной нагрузкой по сравнению с остальной частью выборки был характерна значимо большая длительность заболевания (медианы (МКР) – 19 лет (12,5–26,0 лет) и 9 лет (6–17 лет),  $p = 0,02$ ). Была обнаружена слабая положительная корреляционная связь между длительностью забо-

левания и лекарственной нагрузкой ( $r_s = 0,28$ ,  $p = 0,003$ ). При этом различие в доле пациентов, не отмечавших эпилептические приступы в течение трёх предшествовавших месяцев, в группе высокой и низкой лекарственной нагрузки не было статистически значимым (53 % и 34 % соответственно,  $p = 0,24$ ). Следовательно, позднее направление на хирургическое лечение было ассоциировано с повышением лекарственной нагрузки, которое в свою очередь не приводило к контролю над эпилептическими приступами.

Также проведён анализ частоты применения различных ПЭП у пациентов с ФРФЭ на протяжении всего заболевания. Результаты анализа фармакологического анамнеза представлены на Рисунках 9 и 10.

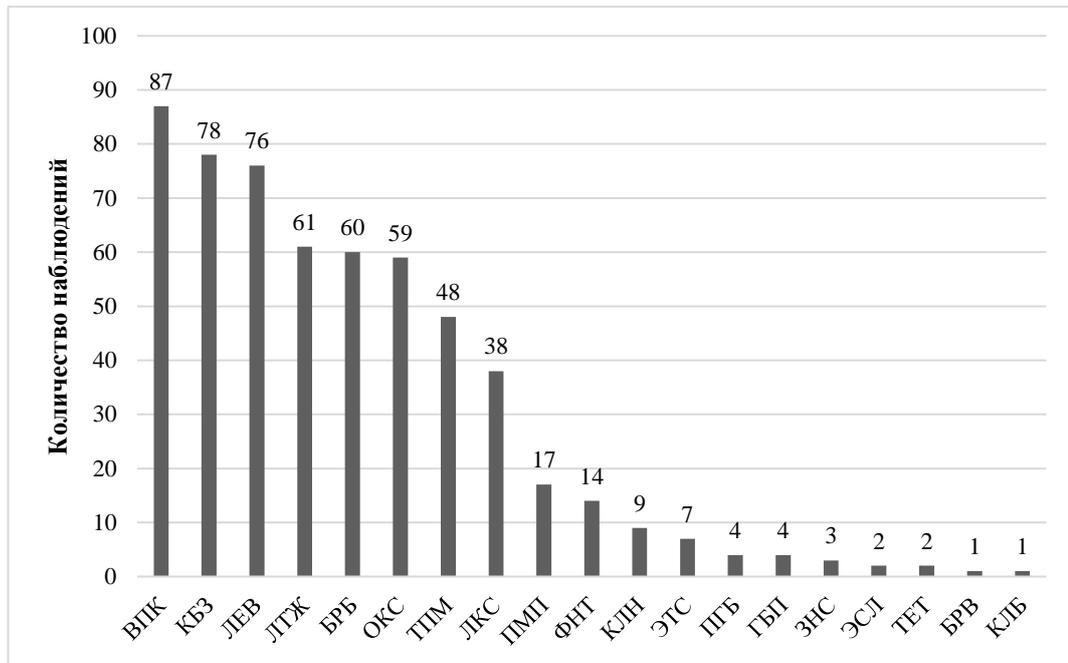


Рисунок 9 – Частота применения отдельных ПЭП в исследованной выборке пациентов за время течения заболевания

Примечание – ВПК – препараты вальпроевой кислоты, КБЗ – карбамазепин, ЛЕВ – леветирацетам, ЛТЖ – ламотриджин, БРБ – барбитураты (фенобарбитал, бензобарбитал, примидон), ОКС – окскарбазепин, ТПМ – топирамат, ЛКС – лакосамид, ПМП – перампанел, ФНТ – фенитоин, КЛН – клоназепам, ЭТС – этосуксимид, ПГБ – прегабалин, ГБП – габапентин, ЗНС – зонисамид, ЭСЛ – эсликарбазепин, ТЕТ – тетракозактид, БРВ – бриварацетам, КЛБ – клобазам

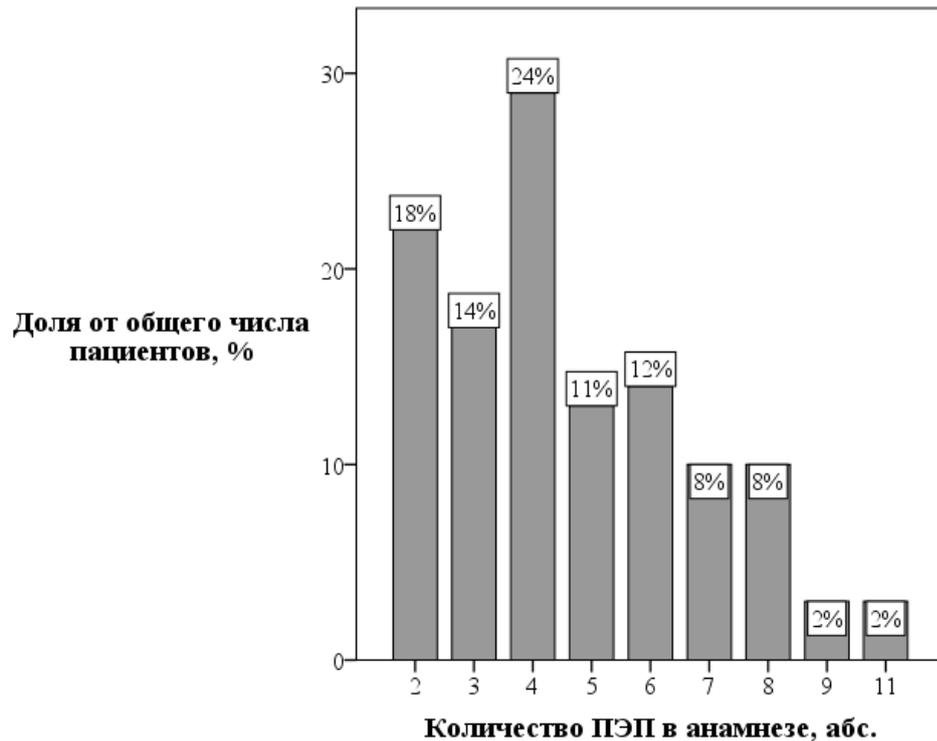


Рисунок 10 – Распределение пациентов в исследованной выборке по количеству ПЭП в анамнезе (n = 131)

Как следует из Рисунка 9, наиболее часто пациентам с ФРФЭ на протяжении течения заболевания назначали вальпроаты, карбамазепин и леветирацетам. Обращает на себя внимание, что в двух наблюдениях на ранних этапах заболевания имели место попытки лечения этосуксимидом, что, вероятно, обусловлено сложностями дифференциальной диагностики абсансов и фокальных приступов с нарушением сознания и остановкой поведения у пациентов детского возраста. Сопоставляя данную диаграмму с Рисунком 7, отражающим результаты анализа текущей схемы фармакотерапии, можно отметить тенденцию к назначению ПЭП новых поколений с меньшим риском межлекарственных взаимодействий и лучшим профилем переносимости: леветирацетама, окскарбазепина, лакосамида и др.

В свою очередь, как видно на Рисунке 10, 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 тактика лечения сводилась к дальнейшему поиску эффективной схемы

лекарственной терапии. При этом медиана отношения числа ПЭП в анамнезе к длительности заболевания составила 0,3 препарата в год (МКР – от 0,2 до 0,4), что указывает на низкий темп подбора ПЭП.

Проведено сравнение клинико-неврологических характеристик пациентов со своевременным ( $n = 42$ ) и отсроченным ( $n = 89$ ) направлением на хирургическое лечение, основные результаты которого представлены в Таблице 10. Как видно, для пациентов с отсроченным направлением на хирургическое лечение был характерен несколько более ранний дебют заболевания (разность медиан – 3 года), при этом возраст на момент исследования в данной подгруппе был старше (разность медиан – 5 лет). Как следствие, значимо выше оказывалась и длительность заболевания (разность медиан – 7 лет).

Таблица 10 – Сравнение пациентов со своевременным и отсроченным направлением на хирургическое лечение ФРФЭ

Показатель	Пациенты со своевременным направлением ( $n = 42$ )	Пациенты с отсроченным направлением ( $n = 89$ )	p
	Медиана (МКР)		
Возраст, годы	26 (21–31)	31 (27–35)	0,001
Возраст дебюта заболевания, годы	13 (10–17)	10 (4–15)	0,02
Длительность заболевания, годы	13 (7–8)	20 (17–26)	< 0,001
Текущая частота приступов в месяц	2,0 (1,0–6,5)	4,0 (1,0–7,0)	0,39
Лекарственная нагрузка	2,0 (1,5–2,5)	2,5 (1,9–3,1)	0,002
Тяжесть эпилептических приступов по LSSS, баллы	23 (0–41)	30 (13–50)	0,12

В группе с поздним направлением на операцию также не наблюдалось значимого снижения текущей частоты эпилептических приступов и оценки тяжести приступов по LSSS ( $p > 0,05$ ). Таким образом, наше исследование показало, что

выжидательная стратегия лечения пациентов с ФРФЭ не приводит к снижению частоты и тяжести эпилептических приступов и при этом влечет к статистически значимому увеличению лекарственной нагрузки на 26,5 % (абсолютная разность медиан – 0,53).

Принимая во внимание значительную длительность заболевания у большинства исследованных пациентов, следует отметить, с одной стороны, низкий темп подбора противоэпилептической терапии, с другой стороны, неоправданно позднее направление на предхирургическое обследование при фармакорезистентной эпилепсии. При этом длительная фармакотерапия ФРФЭ без комбинирования её с немедикаментозными методами лечения является фактором риска высокой лекарственной нагрузки.

## ГЛАВА 4. ДЕТЕРМИНАНТЫ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ФОКАЛЬНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ

Учитывая данные литературы, у пациентов с ФРФЭ, составивших исследованную выборку, следовало ожидать существенное снижение КЖ. Данный эффект мог возникать под действием различных групп факторов:

- характеристик пациента (полом, возрастом и т. д.);
- типа, течения и тяжести эпилепсии;
- особенностей противоэпилептической терапии;
- характера и тяжести коморбидных нарушений.

Поскольку КЖ является интегральным показателем, отражающим состояние пациента как в аспекте физического и психического здоровья, так и с точки зрения социальной адаптации, можно предположить, что его снижение может быть результатом влияния сразу нескольких детерминантов. В связи с этим на основании последовательного анализа отдельных групп факторов выработана обобщающая статистическая модель, позволяющая прогнозировать вариабельность итоговой оценки QOLIE-31.

### 4.1. Уровень качества жизни у пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией

С целью количественной оценки уровня КЖ при ФРФЭ проведено анкетирование пациентов исследованной выборки с помощью опросника QOLIE-31, результаты которого представлены на Рисунке 11 и в Таблице 11.

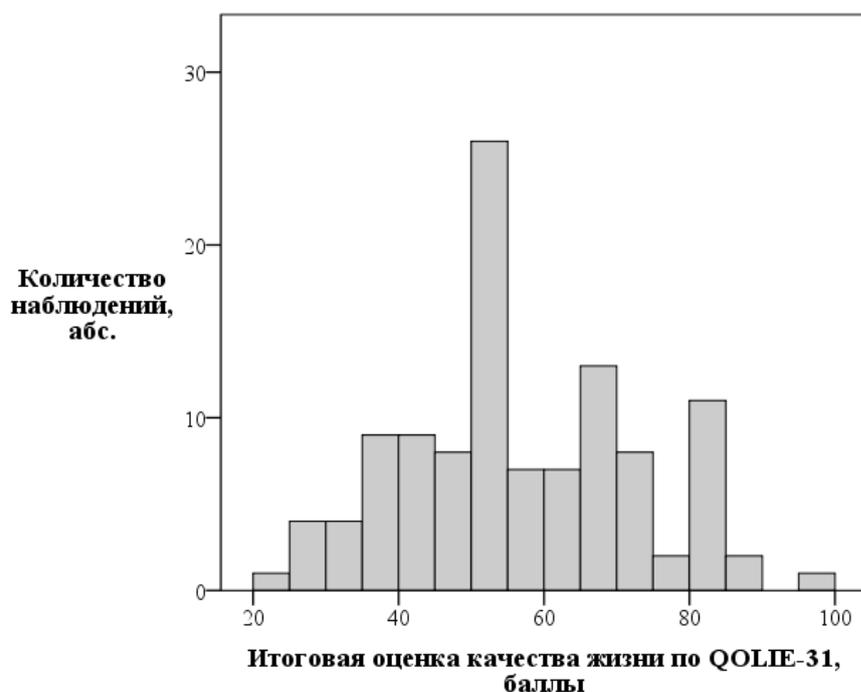


Рисунок 11 – Гистограмма распределения пациентов исследованной выборки по значениям итоговой оценки КЖ согласно опроснику QOLIE-31 (N = 131)

Как видно на Рисунке 11, исследованная выборка была неоднородна с точки зрения общего уровня КЖ. Средняя итоговая оценка QOLIE-31 составила 57 баллов (СО – 16 баллов); данный показатель принимал значения от 23 до 96 баллов. В целом же по выборке снижение уровня КЖ можно охарактеризовать как выраженное.

Таблица 11 – Показатели КЖ в исследованной группе пациентов с ФРФЭ (N = 131)

Показатель	Медиана (МКР), баллы
Беспокойство о приступах	50 (28–70)
Качество жизни в целом	65 (55–75)
Эмоциональное благополучие	64 (48–72)
Бодрость и усталость	60 (50–70)
Интеллектуальная деятельность	57 (41–75)
Влияние лекарственных средств	39 (11–65)
Социальное функционирование	50 (35–73)
Итоговая оценка	54 (46–68)

Как показано в Таблице 11, при анализе конкретных аспектов КЖ – разделов опросника QOLIE-31 – наиболее выраженное снижение наблюдали в разделе «Влияние лекарственных средств», что, вероятно, отражает высокую лекарственную нагрузку у большинства обследованных пациентов.

Результаты корреляционного анализа результатов тестирования по опроснику QOLIE-31, проведённого с помощью двустороннего критерия Спирмена, представлены в Таблице 12.

Таблица 12 – Корреляционные связи между оценками по отдельным разделам опросника QOLIE-31 в исследованной группе пациентов с ФРФЭ(N = 131)

Показатель	БП	КЖвц	ЭБ	БУ	ИД	ВЛС	СФ	ИО
БП	–	0,25	–	–	0,28	0,38	0,45	0,53
КЖвц	0,25	–	0,49	0,47	0,55	0,22	0,41	0,67
ЭБ	–	0,49	–	0,61	0,43	–	0,35	0,62
БУ	–	0,47	0,61	–	0,42	–	0,28	0,55
ИД	0,28	0,55	0,43	0,42	–	0,19	0,53	0,85
ВЛС	0,38	0,22	–	–	0,19	–	0,42	0,39
СФ	0,45	0,41	0,35	0,28	0,53	0,42	–	0,76
ИО	0,53	0,67	0,62	0,55	0,85	0,39	0,76	–

Примечание – БП – «Беспокойство о приступах»; КЖвц – «Качество жизни в целом»; ЭБ – «Эмоциональное благополучие»; БУ – «Бодрость и усталость»; ИД – «Интеллектуальная деятельность»; ВЛС – «Влияние лекарственных средств»; СФ – «Социальное функционирование»; ИО – итоговая оценка. Значения коэффициента корреляции Спирмена приведены только для статистически значимых связей ( $p < 0,05$ )

Как следует из Таблицы 12, большинство разделов QOLIE-31 положительно коррелировали друг с другом и с итоговой оценкой КЖ. При этом корреляционные связи значения раздела «Влияние лекарственных средств» с остальными показателями были слабыми либо статистически незначимыми, что может указывать на относительную независимость данного аспекта КЖ. Сильнее всего итоговая оценка по QOLIE-31 коррелировала со значениями разделов «Интеллектуальная деятельность» и «Социальное функционирование».

Таким образом, выявлено существенное снижение уровня КЖ у пациентов с ФРФЭ в целом, хотя на индивидуальном уровне данный показатель варьировал в широких пределах. Кроме того, обнаружены значимые корреляционные связи между отдельными аспектами уровня КЖ. Наиболее сильно негативное влияние на КЖ в исследованной группе пациентов с ФРФЭ реализуется через последствия приёма ПЭП.

#### 4.2. Детерминанты, связанные с пациентом

При анализе индивидуальных характеристик пациентов с ФРФЭ в исследованной выборке статистически значимых отличий в общем уровне КЖ, а также по разделам опросника QOLIE-31, в зависимости от пола и семейного положения не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Корреляционный анализ с применением двустороннего критерия Спирмена не выявил существенных связей показателей КЖ с возрастом пациента; с данным параметром были обнаружены только две слабые статистически значимые связи – у разделов «Качество жизни в целом» ( $r_s = -0,32$ ,  $p < 0,001$ ) и «Эмоциональное благополучие» ( $r_s = -0,31$ ,  $p < 0,001$ ). Таким образом, возраст не является значимым детерминантом КЖ у пациентов с ФРФЭ.

Статистически значимых различий по показателям КЖ у пациентов с разным уровнем образования не выявлено ( $p > 0,05$  во всех случаях). Вместе с тем, обнаружена связь уровня КЖ с трудовым статусом, как представлено на Рисунке 12.

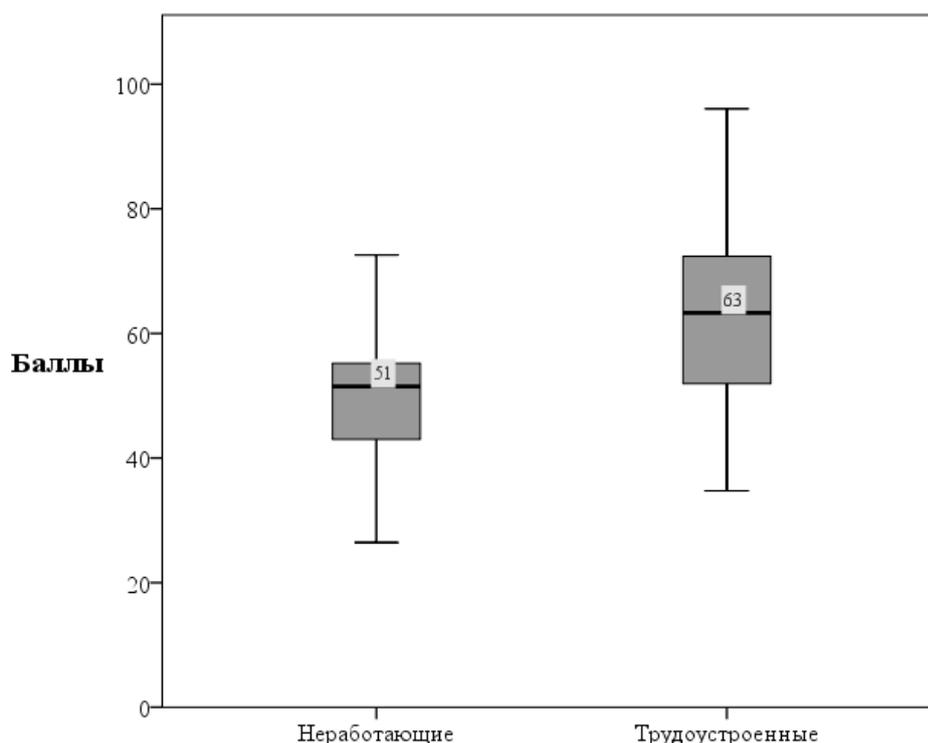


Рисунок 12 – Уровень КЖ среди неработающих и трудоустроенных пациентов с ФРФЭ ( $p < 0,001$ )

Как видно, для неработающих пациентов ( $n = 65$ ) по сравнению с работающими ( $n = 60$ ) было характерно значимое снижение итоговой оценки КЖ (разность медиан – 12 баллов,  $p < 0,001$ ). Аналогичное снижение было зафиксировано и при сопоставлении результатов по отдельным доменам опросника QOLIE-31: «Бодрость и усталость» (разность медиан – 10 баллов,  $p = 0,001$ ), «Интеллектуальная деятельность» (разность медиан – 17 баллов,  $p = 0,001$ ) и «Социальное функционирование» (разность медиан – 14 баллов,  $p = 0,004$ ). Статистически значимых различий в уровне КЖ у пациентов разных профессий выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, среди исследованных биосоциальных характеристик пациентов с ФРФЭ значимым для формирования уровня КЖ является только трудовой статус.

#### 4.3. Детерминанты, связанные с течением заболевания

В этой группе проанализировано влияние следующих факторов:

- количественные и качественные характеристики приступов (частота, тип и тяжесть эпилептических приступов, наличие длительных бесприступных промежутков, субъективная тяжесть эпилептических приступов),
- форма заболевания (локализация и латерализация эпилептического очага, вид эпилептогенного поражения),
- тип течения ФРФЭ.

Количественные и качественные характеристики эпилептических приступов

Выявлена слабая отрицательная корреляционная связь между частотой эпилептических приступов на момент исследования и итоговой оценкой QOLIE-31 ( $r_s = -0,24$ ,  $p = 0,01$ ). Следует отметить, что частота приступов не коррелировала с оценкой по разделу «Беспокойство о приступах» ( $r_s = -0,16$ ,  $p = 0,11$ ). Влияние длительных периодов отсутствия приступов у пациентов с ФРФЭ (в течение трёх месяцев, предшествовавших тестированию) на КЖ представлено на Таблице 13.

Таблица 13 – Показатели КЖ в зависимости от наличия эпилептических приступов в течение трёх месяцев перед включением в исследование

Параметр	Пациенты с приступами за предшествующие три месяца (n = 85)	Пациенты без приступов за предшествующие три месяца (n = 46)	p
	Медиана (МКР), баллы		
Беспокойство о приступах	45 (25–64)	56 (37–80)	0,02
Качество жизни в целом	60 (55–80)	70 (60–75)	0,11
Эмоциональное благополучие	64 (48–68)	64 (48–72)	0,78
Бодрость и энергия	60 (45–70)	60 (55–70)	0,79
Интеллектуальная деятельность	54 (36–75)	63 (46–75)	0,34
Влияние лекарственных средств	33 (11–56)	50 (22–72)	0,09
Социальное функционирование	46 (29–66)	60 (44–85)	0,01
Итоговая оценка	53 (44–63)	65 (52–72)	0,02

Как видно, подгруппа пациентов с длительными межприступными промежутками характеризовалась более высоким уровнем КЖ в целом (разность медиан – 12 баллов), а также по разделам «Беспокойство о приступах», «Социальное функционирование» и «Влияние лекарственных средств». Следовательно, именно наличие длительных межприступных интервалов является фактором, положительно влияющим на КЖ.

При сравнении пациентов с различными семиологическими характеристиками приступов (наличием или отсутствием моторного компонента, утраты сознания, трансформации в БТКП, отношением приступов ко сну) 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 ( $n = 85$ ). Результаты данного анализа представлены на Рисунке 13.

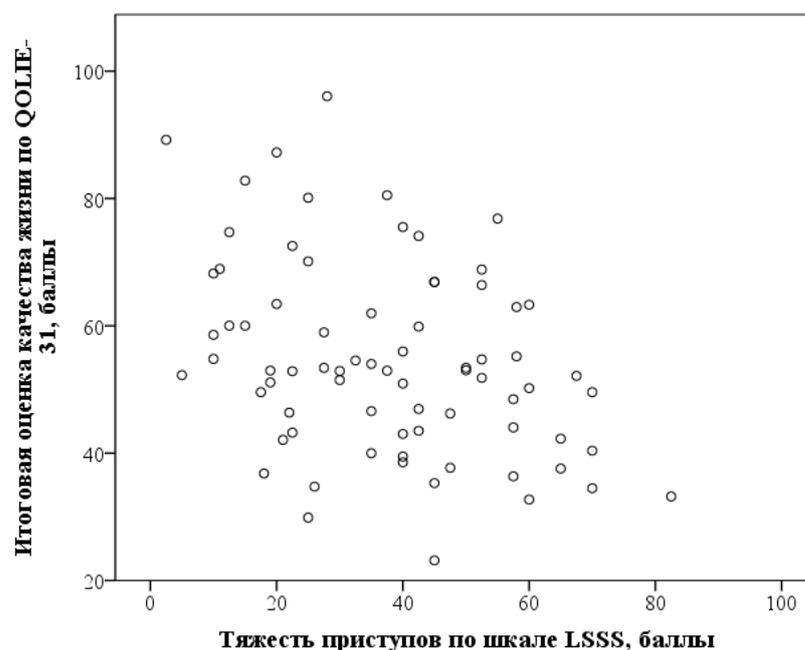


Рисунок 13 – Зависимость итоговой оценки КЖ по опроснику QOLIE-31 от субъективной оценки тяжести эпилептических приступов по LSSS ( $r_s = -0,34$ ,  $p = 0,003$ )

Как видно, в целом более тяжёлым эпилептическим приступам соответствовал более низкий уровень КЖ. Обнаружена отрицательная корреляционная связь ( $r_s = -0,34$ ,  $p = 0,003$ ) между итоговой оценкой КЖ и субъективной тяжестью эпилептических приступов по LSSS.

#### Форма и этиология заболевания

В результате проведения статистического анализа не выявлены статистически значимые различия по показателям КЖ у пациентов с различной латерализацией и локализацией эпилептического очага (Таблица 14), а также разными видами эпилептогенного поражения (Таблица 15).

Таблица 14 – Итоговая оценка КЖ в зависимости от локализации и латерализации эпилептического очага

Характеристика эпилептического очага	Количество пациентов, чел.	Итоговая оценка QOLIE-31, медиана (МКР), баллы	p
Височная локализация	78	54 (46–67)	0,26
Экстратемпоральная локализация	23	65 (50–73)	
Левосторонняя латерализация	47	53 (48–67)	0,57
Правосторонняя латерализация	43	60 (46–73)	
Двустороннее расположение	7	55 (50–65)	

Таблица 15 – Итоговая оценка КЖ в зависимости от вида эпилептогенного поражения

Эпилептогенное поражение	Количество пациентов, чел.	Итоговая оценка QOLIE-31, медиана (МКР), баллы	p
1	2	3	4
Фокальная кортикальная дисплазия I и II типов	35	55 (48–66)	0,95
Склероз гиппокампа	21	55 (45–67)	
Фокальная кортикальная дисплазия III типа	12	60 (53–66)	

Продолжение Таблицы 15

1	2	3	4
Опухоль головного мозга	6	58 (43–70)	
Гетеротопия серого вещества	3	53 (52–62)	
Кистозно-глиозные изменения	3	42 (38–65)	
Другое	4	53 (36–69)	
Не установлено	42	53 (43–72)	–

Таким образом, форма и этиология ФРФЭ не являются детерминантами КЖ в исследованной группе пациентов.

#### Тип течения ФРФЭ

Проведён анализ уровня КЖ у пациентов двух групп: со стойким ( $n = 88$ ) и флюктуирующим ( $n = 43$ ) течением ФРФЭ. Как видно на Рисунке 14, для группы пациентов со стойким течением ФРФЭ было характерно более низкое КЖ (по опроснику QOLIE-31) по сравнению с КЖ пациентов с флюктуирующим течением (медианы – 53 балла (МКР – от 43 до 67 баллов) и 60 баллов (МКР – от 52 до 73 баллов) соответственно;  $p = 0,01$ ).

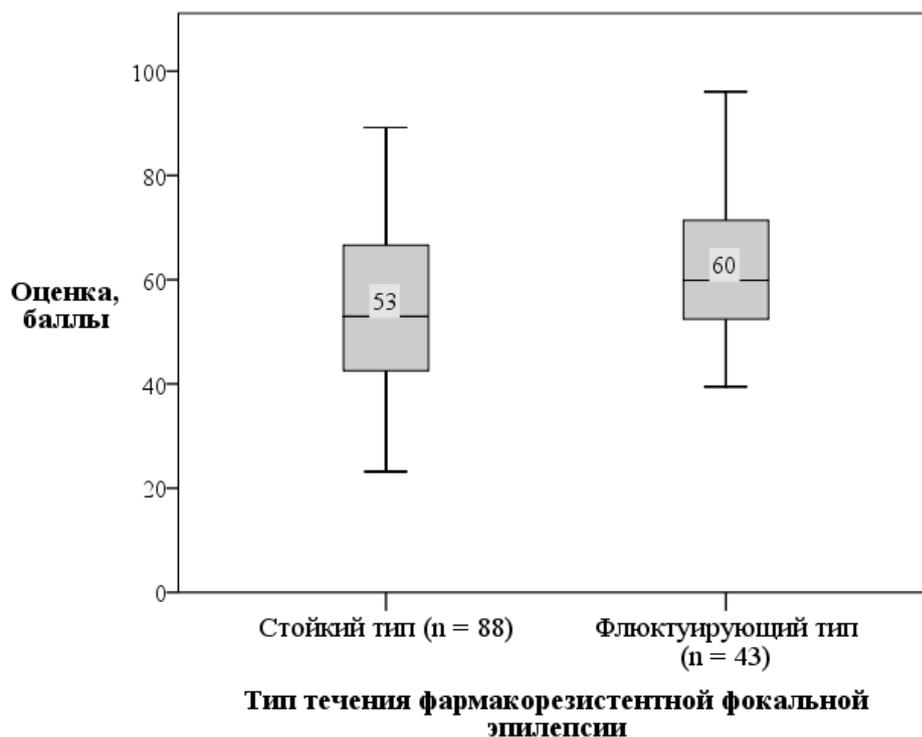


Рисунок 14 – Уровень КЖ у пациентов с ФРФЭ в зависимости от типа течения заболевания ( $p = 0,01$ )

Среди отдельных аспектов КЖ статистически значимое снижение при стойком типе ФРФЭ по сравнению с флюктуирующим было отмечено в разделе «Беспокойство о приступах» (медианы – 25 баллов (МКР – от 2,2 до 4,7 баллов) и 64 балла (МКР – от 2,9 до 6,7 баллов) соответственно;  $p = 0,01$ ). Оно могло быть обусловлено разницей в частоте эпилептических приступов между соответствующими подгруппами пациентов (см. параграф 3.2), однако при исключении из анализа пациентов, не отмечавших эпилептические приступы в течение трёх последних месяцев, получены аналогичные различия ( $p = 0,02$ ).

Таким образом, на КЖ негативное влияние оказывают стойкий тип течения ФРФЭ и высокая субъективная тяжесть приступов. Наличие длительных межприступных интервалов в большей степени, чем частота эпилептических приступов, обуславливает более высокие показатели КЖ.

#### 4.4. Детерминанты, связанные с лечением

В рамках исследования влияния противэпилептической терапии на КЖ пациентов с ФРФЭ оценены следующие параметры:

- количественные характеристики фармакотерапии (влияние политерапии, лекарственная нагрузка),
- качественные характеристики фармакотерапии (влияние приёма отдельных ПЭП),
- влияние хирургического лечения.

##### Количественные характеристики медикаментозной терапии

Данные о влиянии политерапии на КЖ и отдельные его аспекты представлены в Таблице 16.

Таблица 16 – Показатели КЖ у пациентов, принимавших ПЭП в режиме моно- и политерапии

Параметр	Группа монотерапии (n = 15)	Группа политерапии (n = 116)	P
	Медиана (МКР), баллы		
Беспокойство о приступах	60 (22–80)	27 (28–67)	0,47
Качество жизни в целом	75 (68–90)	65 (55–75)	0,01
Эмоциональное благополучие	64 (54–74)	60 (48–68)	0,43
Бодрость и энергия	65 (60–73)	60 (50–70)	0,26
Интеллектуальная деятельность	78 (61–85)	55 (36–68)	0,02
Влияние лекарственных средств	60 (37–89)	36 (11–61)	0,07
Социальное функционирование	72 (58–80)	48 (34–69)	0,02
Итоговая оценка	67 (58–80)	53 (44–67)	0,03

Как видно, для пациентов, получавших комбинацию ПЭП, был характерен значимо более низкий уровень КЖ (разность медиан – 14 баллов,  $p = 0,03$ ). Среди разделов опросника QOLIE-31 ожидаемо выраженное снижение наблюдали при сравнении данных подгрупп по показателю «Влияние лекарственных средств»: разность медиан составила 24 балла ( $p = 0,07$ ). Аналогичные статистически значимые различия выявлены по разделам «Качество жизни в целом», «Интеллектуальная деятельность» и «Социальное функционирование». Таким образом, политерапия является существенным детерминантом КЖ (по данным опросника QOLIE-31) у пациентов с ФРФЭ.

Результаты сопоставления итоговой оценки КЖ по опроснику QOLIE-31 от уровня лекарственной нагрузки представлены на Рисунке 15. Как видно, по мере увеличения лекарственной нагрузки отмечается тенденция в сторону снижения максимального значения КЖ.

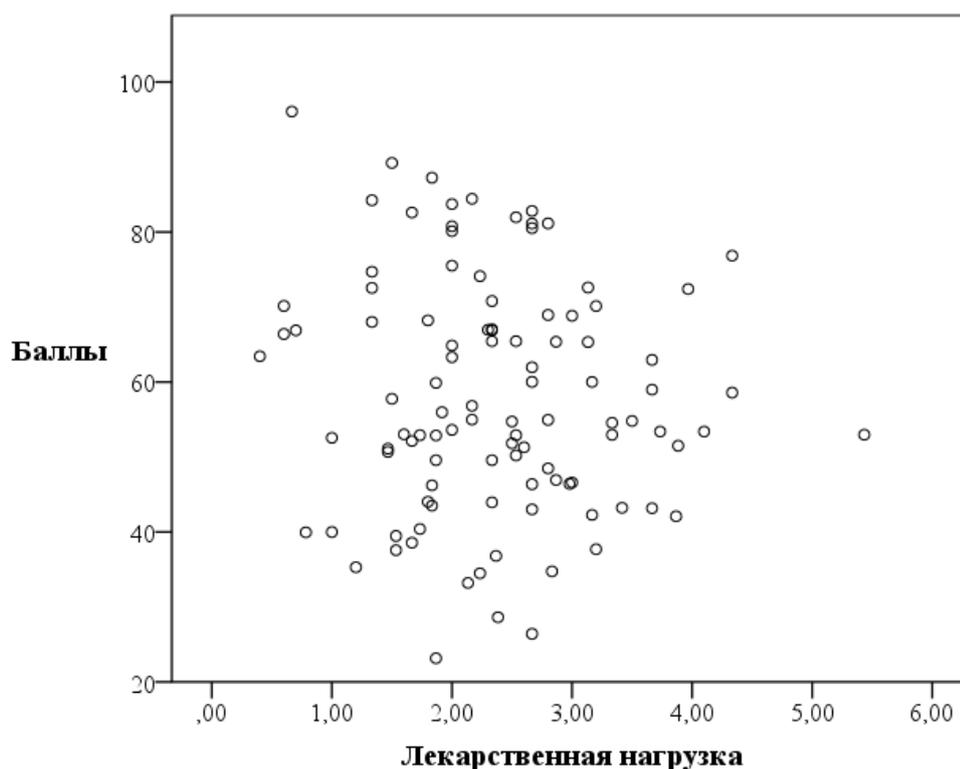


Рисунок 15 – Зависимость итоговой оценки КЖ по опроснику QOLIE-31 от уровня лекарственной нагрузки в исследованной выборке пациентов с ФРФЭ ( $r_s = -0,06$ ,  $p = 0,55$ )

Тем не менее, при проведении статистического анализа с применением критерия Спирмена значимых корреляционных связей значения лекарственной нагрузки с оценкой по опроснику QOLIE-31 ( $r_s = -0,06$ ,  $p = 0,55$ ) и его разделам не выявлено. Следовательно, данные в пользу влияния лекарственной нагрузки на КЖ отсутствуют.

#### Влияние отдельных ПЭП на уровень КЖ

Проведено последовательное сравнение показатели КЖ у пациентов, принимавших те или иные ПЭП, с остальной частью выборки посредством критерия Манна–Уитни; в анализ включили ПЭП, входившие в схему лечения по крайней мере 10 пациентов. Статистически значимые различия в итоговой оценке опросника QOLIE-31 выявлены лишь для карбамазепина ( $p = 0,03$ ) и барбитуратов ( $p = 0,04$ ) и представлены на Рисунке 16.

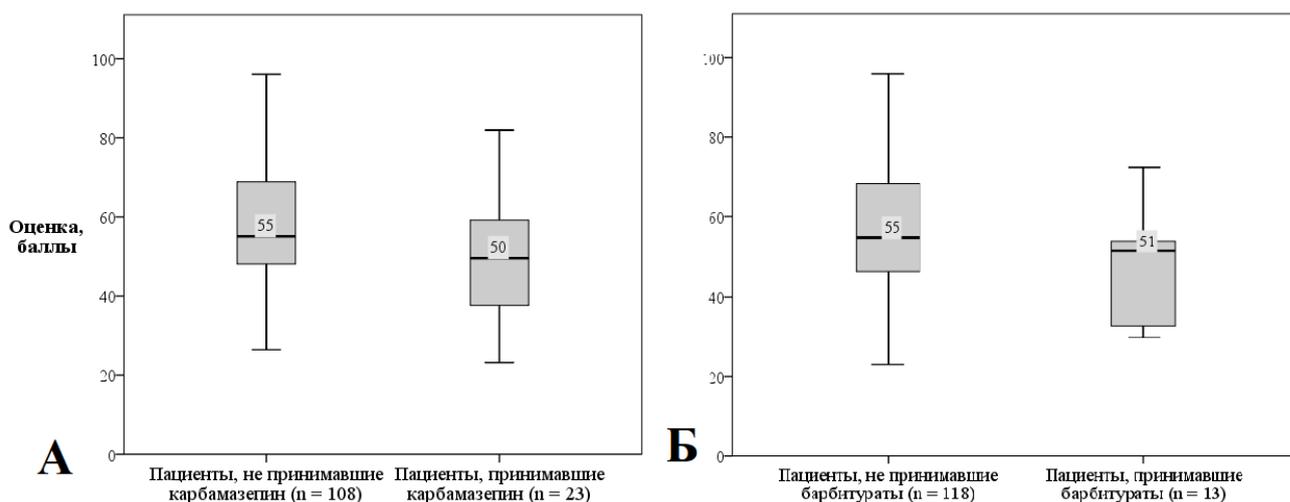


Рисунок 16 – Сравнение оценки КЖ по QOLIE-31 у пациентов, принимавших карбамазепин (А;  $p = 0,03$ ) и барбитураты (Б;  $p = 0,04$ ), с остальной частью исследованной выборки

В обоих случаях у пациентов, принимавших ПЭП, было отмечено снижение уровня КЖ. Следует подчеркнуть, что приём ни одного из исследованных ПЭП не сопровождался значимым повышением КЖ.

Таким образом, по результатам проведённого анализа можно сделать вывод о более выраженном влиянии на КЖ именно количественных, а не качественных характеристик противоэпилептической медикаментозной терапии.

#### Влияние хирургического лечения

Результаты сравнения показателей КЖ в зависимости от проведённого лечения – резекции или деструкции эпилептического очага (38 пациентов), нейромодуляции (три пациента) или чисто медикаментозной терапии (90 пациентов) – представлены на Рисунке 17.

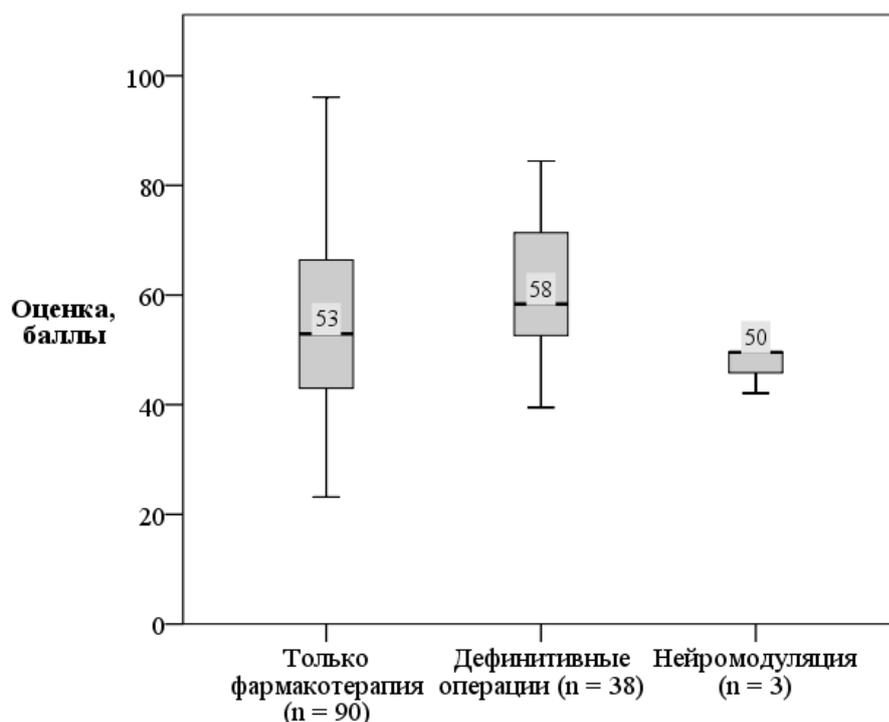


Рисунок 17 – Сравнение итоговой оценки КЖ по опроснику QOLIE-31 пациентов с ФРФЭ при разных методах проведённого лечения ( $p = 0,02$ )

Как видно, в группе пациентов, перенёсших резекции или деструкции эпилептического очага, отмечалась тенденция к более высокому уровню КЖ (медиана (МКР) – 58 (53–71) баллов) по сравнению с группой консервативного лечения (53 (43–66) балла) и нейромодуляции (50 (42–50) баллов). При проведении статистического анализа с использованием критерия Крускала–Уоллиса выявили статистически значимое различие в распределении данных подгрупп по значениям итоговой оценки QOLIE-31 ( $p = 0,02$ ). С целью их дальнейшего попарного сравнения использован тест Данна, результаты которого представлены в Таблице 17. Приведены значения  $p$ , рассчитанные при проведении теста Данна и скорректированные по методу Беньямина–Хохберга.

Таблица 17 – Значения  $p$  при попарном сравнении итоговой оценки QOLIE-31 в группах пациентов с различными методами проведённого лечения

Группа пациентов	Группа фармакотерапии (n = 90)	Группа нейромодуляции (n = 3)
Группа нейромодуляции (n = 3)	0,09	–
Группа дефинитивных операций (n = 38)	0,08	0,25

Как следует из Таблицы 17, статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) выявлены между группой пациентов, получавших только фармакотерапию, и группами пациентов, получивших тот или иной вид хирургического лечения. Таким образом, пациенты с ФРФЭ после дефинитивного хирургического вмешательства имели более высокий уровень КЖ по сравнению с пациентами, получавшими только медикаментозную терапию. Наоборот, у пациентов, которым проводилась нейромодуляция (в частности, стимуляция блуждающего нерва), выявлен более низкий уровень КЖ по сравнению с пациентами, не прошедшими хирургическое лечение. Принимая во внимание малый размер группы нейромодуляции, а также потенциальное влияние различных особенностей данного метода лечения (фазы настройки параметров стимуляции, выраженности побочных эффектов, длительности лечения и т. д.), считаем этот результат предварительным и требующим дальнейших исследований.

#### 4.5. Детерминанты, связанные с сопутствующими патологическими состояниями

При оценке влияния выраженности когнитивных нарушений была выявлена слабая положительная корреляционная связь между оценками по Монреальской шкале когнитивной оценки и опроснику 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,  $p = 0,14$ ). Таким образом, когнитивный статус не входил в число основных детерминантов КЖ у пациентов с ФРФЭ.

Тревожные и депрессивные расстройства оценивали с помощью общего и специализированного опросников: Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (ГШТД) и Опросника депрессии при неврологических заболеваниях для эпилепсии (NNDI-E). Результаты анкетирования пациентов исследованной выборки приведены в Таблице 18. Пороговым значением ГШТД для клинически значимых тревоги и депрессии было 12 баллов, для высокого риска депрессии по NNDI-E – 15 баллов.

Таблица 18 – Результаты скрининга тревожных и депрессивных расстройств в исследованной выборке пациентов с ФРФЭ (n = 131)

Опросник	Результат (медиана (МКР)), баллы	Частота выявления нарушения, абс. ч. (%)
ГШТД, подшкала «Тревога»	6,00 (3,75–9,00)	13 (10 %)
ГШТД, подшкала «Депрессия»	5,00 (3,00–9,00)	16 (12 %)
NNDI-E	11,00 (9,00–13,00)	25 (19 %)

Как видно, эмоциональные нарушения в исследованной выборке встречались в значительной части случаев. Сочетание клинически выраженной тревоги и депрессии отмечено в 4/131 (3 %) случаях. Обращает на себя внимание расхождение между частотой клинически выраженной депрессии согласно ГШТД и высокого риска депрессии – согласно NNDI-E. Поскольку опросник NNDI-E на момент проведения исследования не был валидирован на русском языке, выполнен анализ его надёжности на материале исследованной выборки пациентов, результаты которого представлены в Таблице 19.

Таблица 19 – Элементы русскоязычной версии опросника NNDI-E и анализ их надёжности

Элемент	Среднее значение (СО), баллы	Коэффициент альфа Кронбаха при удалении элемента
Всё очень тяжело	2,0 (0,86)	0,747
Я всё делаю не так	1,8 (0,78)	0,775
Чувствую себя виноватым (-ой)	2,0 (0,91)	0,753
Лучше бы я умер (умерла)	1,3 (0,64)	0,767
Я разочарован (-а)	2,0 (0,77)	0,741
Мне трудно получать удовольствие	2,1 (0,90)	0,789

По результатам дальнейшего анализа, коэффициент альфа Кронбаха для шести элементов, входящих в данный опросник, составил 0,794, что указывает на приемлемый уровень внутренней согласованности. Как следует из Таблицы 19, удаление ни одного из элементов опросника не приводит к повышению его надёжности.

При сравнении показателей КЖ у пациентов с клинически выраженной тревогой с остальной частью выборки, проведённом с помощью критерия Манна–Уитни, было выявлено статистически значимое снижение итоговой оценки КЖ (медианы (МКР) – 43 (33–50) и 55 (51–70) баллов соответственно,  $p = 0,003$ ), а также оценки по разделу «Интеллектуальная деятельность» (30 (26–42) и 61 (46–78) балл соответственно,  $p = 0,003$ ).

Нам не удалось выявить значимые различия в общей оценке КЖ у пациентов с клинически выраженной депрессией относительно остальной части выборки (медианы (МКР) – 50 (35–68) и 55 (50–69) баллов соответственно,  $p = 0,09$ ). При этом в данной подгруппе наблюдали значимое снижение показателей «Эмоциональное благополучие» (44 (32–64) и 64 (52–72) баллов соответственно,  $p = 0,01$ ) и «Бодрость и усталость» (53 (25–60) и 65 (50–73) баллов соответственно,  $p = 0,02$ ).

Таким образом, в исследованной выборке пациентов с ФРФЭ клинически выраженные тревожные и депрессивные расстройства выявлены в 25/131 (19 %) случаев. Данные состояния оказывали неблагоприятное влияние на КЖ, причём в то время как депрессия воздействовала лишь на отдельные аспекты КЖ, такие, показатели, как «Эмоциональное благополучие» и «Бодрость и усталость», эффект клинически значимой тревоги оказывался глобальным и существенно снижал КЖ. Русскоязычная версия опросника NNDI-E является надёжным инструментом для скрининга тяжёлой депрессии у пациентов с ФРФЭ.

Оценку ПУ проводили при помощи двух шкал – Шкалы выраженности усталости (Fatigue Severity Scale, FSS) и Шкалы влияния усталости (Fatigue Impact Scale, FIS). Их значения ожидаемо сильно коррелировали друг с другом, ( $r_s = 0,719$ ,  $p < 0,001$ ), что можно объяснить общим объектом оценки. На основании тестирования с помощью FSS ПУ была выявлена в 59/131 (45 %) случаев. Результаты обследования пациентов представлены в Таблице 20.

Таблица 20 – Влияние ПУ у пациентов с ФРФЭ по данным опросника FIS

Показатель	Пациенты без ПУ (n = 72)	Пациенты с ПУ (n = 59)	Выборка в целом (n = 131)
	Медиана (МКР), баллы		
Подшкала «Влияние усталости на когнитивные функции»	10 (4–6)	21 (15–17)	15 (7–22)
Подшкала «Влияние усталости на физическое здоровье»	9 (5–12)	19 (16–25)	14 (7–20)
Подшкала «Влияние усталости на психосоциальный статус»	18 (11–29)	36 (29–48)	29 (16–41)
Итоговая оценка по FIS	35 (23–58)	83 (63–96)	61 (33–83)

Как видно, влияние ПУ по FIS можно оценить как умеренное. В наибольшей степени ПУ нарушала психосоциальный статус пациентов.

Результаты сравнения показателей КЖ у пациентов с ПУ и остальной части выборки представлены в Таблице 21.

Таблица 21 – Показатели КЖ у пациентов с ФРФЭ в зависимости от наличия сопутствующей ПУ

Параметр	Пациенты без ПУ (n = 72)	Пациенты с ПУ (n = 59)	p
	Медиана (МКР), баллы		
Беспокойство о приступах	57 (38–79)	41 (20–58)	0,004
Качество жизни в целом	70 (65–80)	60 (55–65)	< 0,001
Эмоциональное благополучие	68 (52–76)	56 (44–64)	0,001
Бодрость и энергия	66 (60–75)	55 (40–60)	< 0,001
Интеллектуальная деятельность	66 (56–80)	46 (29–56)	< 0,001
Влияние лекарственных средств	44 (11–72)	36 (11–56)	0,27
Социальное функционирование	61 (44–83)	41 (25–60)	< 0,001
Итоговая оценка	65 (53–74)	50 (39–54)	< 0,001

Как видно, наличие ПУ сопровождалось статистически значимым снижением как общего уровня КЖ, так и оценок по отдельным доменам QOLIE-31.

На значимость ПУ как детерминанта КЖ указывают также и результаты корреляционного анализа, представленные на Рисунке 18. Как видно, между итоговыми значениями FIS и QOLIE-31 имела место сильная отрицательная корреляционная связь ( $r_s = -0,74$ ,  $p < 0,001$ ), которая указывает на негативное влияние ПУ на КЖ. Значения FIS и её разделов также отрицательно коррелировали со всеми доменами QOLIE-31 ( $r_s = -0,27 \dots -0,71$ ,  $p < 0,001$ ), за исключением «Влияния лекарственных средств» ( $p > 0,05$ ).

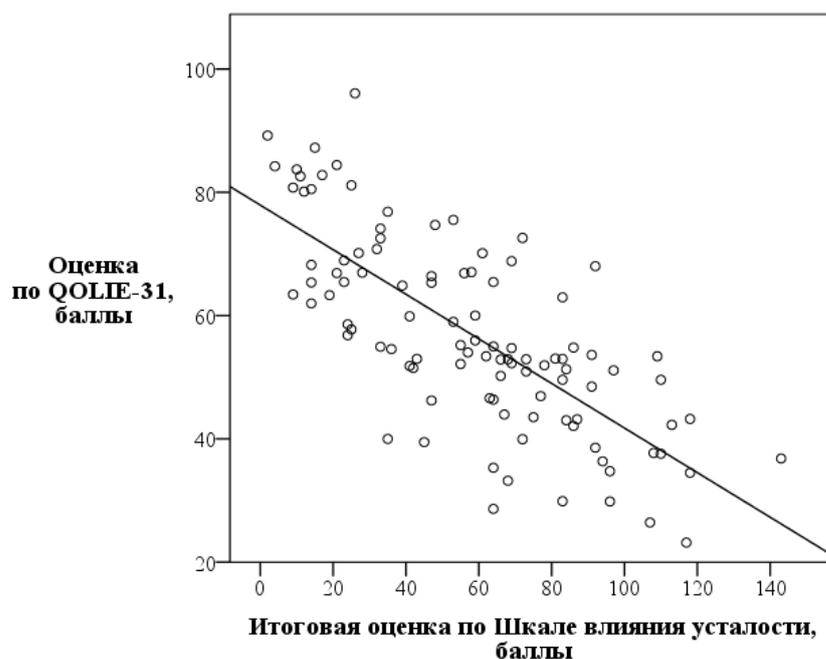


Рисунок 18 – Зависимость уровня КЖ по опроснику QOLIE-31 у пациентов исследованной выборки от влияния ПУ ( $r_s = -0,74$ ,  $p < 0,001$ )

Учитывая высокую распространённость ПУ в исследованной выборке, предпринят поиск возможных факторов риска развития данного состояния у пациентов с ФРФЭ. Так, например, ПУ выявлялась у 58 % пациентов женского пола и только у 34 % – мужского; данное различие являлось статистически значимым ( $p = 0,01$ ); отношение шансов (ОШ) составило 2,74 (95-й ДИ – 1,35–2,85). При этом пол не оказывал влияния на итоговую оценку FIS ( $p = 0,14$ ).

При сравнении пациентов с ПУ и остальной части выборки статистически значимых различий по возрасту выявлено не было ( $p = 0,05$ ), хотя данный показатель слабо коррелировал с оценкой по FIS ( $r_s = 0,26$ ,  $p = 0,005$ ).

Среди характеристик клинического течения ФРФЭ фактором риска развития ПУ были короткие межприступные промежутки: ПУ наблюдалась у 47/85 (55 %) пациентов с эпилептическими приступами за предшествующие три месяца и у 12/46 (33 %) пациентов без приступов ( $\chi^2_{1df} = 10,286$ ,  $p = 0,002$ ); ОШ – 3,5 (95%-й ДИ – 1,6–7,7). При этом различий в частоте эпилептических приступов между пациентами с ПУ и остальной частью выборки выявлено не было ( $p = 0,06$ ).

В группе пациентов с ПУ выявлено значимое повышение субъективной оценки тяжести приступов по LSSS (медианы (МКР) – 22 (0–43) и 36 (19–53) баллов соответственно,  $p = 0,02$ ). Между данным показателем и уровнем влияния усталости по трём разделам и суммарной оценке FIS обнаружены статистически значимые положительные корреляционные связи, однако во всех случаях они были слабыми ( $r_s = 0,25–0,35$ ,  $p < 0,05$ ).

При оценке влияния ятрогенных факторов нам не удалось выявить значимого изменения частоты ПУ у пациентов с ФРФЭ при политерапии по сравнению с монотерапией ( $p = 0,18$ ). При этом обнаружено повышение доли пациентов с ПУ при приёме карбамазепина (до 70 %, 16/23) по сравнению с остальной частью выборки (40 %, 43/108;  $p = 0,04$ , ОШ – 2,29, 95%-й ДИ – от 1,31 до 6,02), хотя статистически значимых различий по FIS в данной группе не наблюдалось ( $p > 0,05$ ).

Результаты анализа связи коморбидных тревожных и депрессивных расстройств с ПУ представлены в Таблице 22. Приведённые в ней значения  $p$  получены путём расчёта двустороннего точного критерия Фишера.

Таблица 22 – Частота выявления ПУ среди пациентов с тревожными и депрессивными расстройствами в исследованной выборке

Группы пациентов	Тревога		Депрессия	
	Пациенты с клинически значимой тревогой	Пациенты без значимой тревоги	Пациенты с клинически значимой депрессией	Пациенты без значимой депрессии
Пациенты с ПУ (n = 59)	11 (85 %)	48 (41 %)	13 (81 %)	46 (40 %)
Пациенты без ПУ (n = 72)	2 (15 %)	70 (41 %)	3 (19 %)	69 (60 %)
Итого	13 (100 %)	118 (100 %)	16 (100 %)	115 (100 %)
$p$	0,003		0,003	
ОШ (95%-й ДИ)	5,50 (1,70–25,93)		2,89 (0,78–16,05)	

Как видно, несмотря на то, что различия между группами были статистически значимыми как при тревоге, так и при депрессии, нам удалось показать повышение вероятности развития ПУ только для клинически выраженной тревоги; при депрессии полученные результаты не позволяли обоснованно утверждать о наличии эффекта, поскольку 95%-й ДИ включал 1,0.

Таким образом, проведённое исследование показало, что ПУ является распространённым феноменом при ФРФЭ, оказывающим существенное негативное влияние на КЖ у данной категории пациентов. К факторам риска развития ПУ при ФРФЭ относятся женский пол, наличие эпилептических приступов в предшествующие три месяца, высокая субъективная тяжесть приступов, клинически выраженная тревога и, возможно, депрессия.

При скрининге ИДС в исследованной выборке получены следующие результаты. Медиана оценки по Эпвортской шкале ИДС в исследованной выборке составила 6 (МКР – 3–10) баллов. При пороговом значении от 11 баллов и выше в исследованной выборке ИДС выявлена у 25/131 (19 %) пациентов; выраженная гиперсомния (17 баллов и выше) обнаружена в 4/131 (3 %) случаях. Результаты анализа влияния ИДС на КЖ представлены в Таблице 23.

Таблица 23 – Влияние ИДС на показатели КЖ у пациентов с ФРФЭ

Раздел	Пациенты с ИДС (n = 25)	Пациенты без ИДС (n = 106)	p
	Медиана (МКР), баллы		
Беспокойство о приступах	39 (17–62)	51 (32–70)	0,14
Качество жизни в целом	60 (55–70)	65 (55–80)	0,25
Эмоциональное благополучие	64 (42–68)	64 (48–72)	0,57
Бодрость и усталость	58 (43–65)	65 (50–70)	0,09
Интеллектуальная деятельность	59 (43–76)	46 (23–58)	0,01
Влияние лекарственных средств	24 (11–42)	44 (17–67)	0,05
Социальное функционирование	36 (23–58)	52 (40–75)	0,01
Итоговая оценка	50 (36–59)	55 (48–69)	0,01

Как видно в Таблице 23, в исследованной выборке статистически значимое снижение итоговой оценки КЖ, а также значений разделов «Интеллектуальная деятельность» и «Социальное функционирование» у пациентов с сопутствующей ИДС по сравнению с остальной частью выборки. Таким образом, ИДС оказывает существенное негативное влияние на КЖ пациентов с ФРФЭ.

С учетом выявленного негативного влияния ИДС на КЖ проведён поиск факторов риска данного состояния в исследованной группе больных: особенности течения заболевания, терапия и коморбидные состояния. В исследованной выборке на вероятность развития ИДС не влияли особенности течения заболевания, в том числе тяжесть и частота эпилептических приступов, их отношение ко сну ( $p > 0,05$ ). Кроме того, различия в частоте ИДС в группах моно- и политерапии были статистически не значимыми ( $p = 0,30$ ). Не выявлено влияния приёма отдельных ПЭП на риск ИДС ( $p > 0,05$ ), в том числе барбитуратов ( $p = 1,00$ ), топирамата ( $p = 0,31$ ) и перампанела ( $p = 0,69$ ).

Частота ИДС у пациентов с ФРФЭ и сопутствующими тревожными и депрессивными расстройствами представлена в Таблице 24.

Таблица 24 – Частота выявления ИДС среди пациентов с тревожными и депрессивными нарушениями в исследованной выборке

Группы пациентов	Тревога		Депрессия	
	Пациенты с клинически значимой тревогой	Пациенты без значимой тревоги	Пациенты с клинически значимой депрессией	Пациенты без значимой депрессии
Пациенты с ИДС (n = 25)	7 (55 %)	18 (15 %)	2 (13 %)	23 (20 %)
Пациенты без ИДС (n = 106)	6 (45 %)	100 (85 %)	14 (87 %)	92 (80 %)
Итого	13 (100 %)	118 (100 %)	16 (100 %)	115 (100 %)
p	0,002		0,74	
ОШ (95%-й ДИ)	6,48 (1,95–21,52)		0,57 (0,12–0,67)	

Как следует из Таблицы 24, наличие клинически выраженной тревоги повышало вероятность развития ИДС в 6,5 раз. При этом депрессия не сопровождалась статистически значимым увеличением риска ИДС ( $p > 0,05$ ).

Выполнен анализ влияния ПУ на риск развития ИДС у пациентов исследованной выборки, результаты которого представлены на Таблице 25.

Таблица 25 – Частота выявления ИДС в зависимости от наличия ПУ у пациентов с ФРФЭ

Группа пациентов	Пациенты с ПУ		Пациенты без ПУ		Всего Абс. ч.
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	
Пациенты с ИДС	16	27	9	12,5	25
Пациенты без ИДС	43	73	63	87,5	106
Всего	59	100	72	100	131

Как видно, в группе пациентов с ПУ ИДС выявляли в 2,2 раза чаще, чем в остальной части выборки; данное различие являлось статистически значимым ( $p = 0,04$ ). Вместе с тем, ОШ развития ИДС при ПУ составило 2,6 (95%-й ДИ – 1,1–6,4); в связи с тем, что нижняя граница 95%-го ДИ отношения шансов близка к 1, полученные данные не позволяют утверждать о клинически значимой связи данных состояний.

Наличие и характер нарушений сна определяли с помощью специализированного опросника PSQI, заполняемого пациентом. Медиана итоговой оценки опросника PSQI составила 5 баллов из 21 (МКР – 3,5–8 баллов), максимальный результат – 15 баллов. При пороговом значении итоговой оценки по PSQI 6 баллов нарушения сна были выявлены в 62/131 случаях (46 %). Результаты по отдельным частям опросника представлены на Рисунке 19.



Рисунок 19 – Распределение пациентов с ФРФЭ по оценкам разделов опросника PSQI (N = 131)

Как видно, 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 ( $p = 0,70$ ). Таким образом, наши исследования показали, что нарушения сна не оказывают существенного влияния на КЖ пациентов с ФРФЭ и, соответственно, не являются значимым его детерминантом.

#### 4.6. Прогностическая модель качества жизни у пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией

Основываясь на результатах, приведённых в предыдущих параграфах, нам удалось подтвердить первоначальное предположение, что КЖ у пациентов с ФРФЭ подвержено влиянию целого комплекса разнородных факторов, связанных с характеристиками пациента, эпилепсии, лечением и коморбидными заболеваниями. С целью дальнейшего определения ведущих детерминантов КЖ, вносящих

наибольший вклад в его изменение при ФРФЭ, разработана прогностическая модель, целевым показателем в которой была итоговая оценка по опроснику QOLIE-31.

На первом этапе был осуществлён отбор перспективных показателей для создания модели. Так, как было показано в настоящей работе, значимое снижение КЖ наблюдали:

- у неработающих пациентов,
- у пациентов с межприступными интервалами менее трёх месяцев,
- при стойком типе течения заболевания,
- на фоне приёма карбамазепина и (или) барбитуратов,
- у пациентов, на момент включения в исследование не прошедших хирургическое лечение,
- у пациентов, принимавших комбинацию ПЭП,
- при сопутствующей клинически выраженной тревоге,
- при наличии ПУ,
- при наличии ИДС.

Соответствующие параметры включались в дальнейший статистический анализ в виде качественных переменных.

Также с целью выявления количественных показателей, оказывающих наиболее выраженное влияние на КЖ в исследованной выборке, в рамках подготовительного этапа построения множественной регрессионной модели проведён корреляционный анализ с использованием критерия Пирсона; его основные результаты представлены в Таблице 26.

Таблица 26 – Статистически значимые корреляционные связи итоговой оценки QOLIE-31 с другими исследованными показателями у пациентов исследованной выборки ( $p < 0,05$ ,  $N = 131$ )

Показатель	r	p
Текущая частота эпилептических приступов	-0,25	0,01
Оценка по LSSS	-0,41	< 0,01
Количество ПЭП на момент включения в исследование	-0,30	< 0,01
Оценка по FSS	-0,74	< 0,01

Как видно, сильнее всего уровень КЖ связан с влиянием ПУ на активность пациентов (по FIS) и субъективной тяжестью эпилептических приступов по LSSS; данные показатели также были включены в модель.

На втором этапе проведён множественный регрессионный анализ на основе выделенных качественных и количественных параметров. Полученная в результате модель прогнозирования КЖ представлена в Таблице 27.

Таблица 27 – Результаты множественного регрессионного анализа итоговой оценки КЖ по опроснику QOLIE-31

Переменная	Коэффициент (B)	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

Низкие значения фактора вариабельности дисперсии (1,09–1,24) для всех включённых детерминантов позволили исключить мультиколлинеарность. Распределение остатков было нормальным ( $p = 0,20$  в тесте Холмогорова–Смирнова). Коэффициент Дарбина–Уотсона составил 1,8, следовательно, данных в пользу

аутокорреляции остатков получено не было. Таким образом, при построении модели были выполнены необходимые условия, предъявляемые к множественному регрессионному анализу. Скорректированный коэффициент множественной детерминации  $R^2$  составил 0,607; таким образом, предлагаемая модель позволяет объяснить 60,7% вариабельности оценки КЖ по опроснику QOLIE-31.

Как видно на Таблице 27, 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.

## ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Для пациентов исследованной выборки в целом были типичны сравнительно частые эпилептические приступы с нарушением сознания, средний уровень тяжести приступов с точки зрения пациента, дебют в детском возрасте и большая длительность заболевания, высокая лекарственная нагрузка, нетрудоустроенность, высокая частота встречаемости нейропсихиатрических коморбидных нарушений, в особенности патологической усталости. По нашему мнению, перечисленные характеристики указывают на высокую тяжесть заболевания, что подтверждается существенным снижением КЖ. Однако обращает на себя внимание то, что среднее значение итоговой оценки КЖ по опроснику QOLIE-31 выше, чем в работах других российских исследователей (Таблица 2), и приближается к среднемировому уровню (Saadi A. et al, 2016). Возможными причинами этого, по нашему мнению, являются введение в практику новых ПЭП с улучшенным профилем переносимости и совершенствование работы эпилептологической службы (Карлов В. А. и соавт., 2021; Повереннова И. Е. и соавт., 2021).

В исследованной выборке индивидуальные характеристики пациента имеют ограниченное влияние на тяжесть заболевания. Тем не менее, для трудоустроенных пациентов характерен значимо более высокий уровень КЖ. Данное наблюдение подтверждает результаты, полученные в проведённых ранее исследованиях (Михайлов В. А., 2010; Elsharkawy E. L. et al, 2012). Более тяжёлое и длительное течение заболевания с частыми приступами и выраженными коморбидными нарушениями приводят к сложностям в получении образования и трудоустройстве, а также снижению дохода (Chan M. H. et al, 2021; Jennum P. et al, 2021). По данным некоторых авторов, уровень безработицы среди инвалидов с эпилепсией в 6,5 раз выше, чем среди инвалидов от других заболеваний (Муртазина Т. К., 2012). Можно выделить по крайней мере два фактора, ограничивающих возможности трудоустройства у пациентов с ФРФЭ. Так, в Российской Федерации наличие эпилептических приступов входит в перечень медицинских противопоказаний к целому ряду работ (Приказ Минздрава России № 29н). Однако, возможно, более

значимым фактором является стигматизация и, в частности, дискриминация пациентов с ФРФЭ со стороны работодателей (Михайлов В. А., 2010; Панфёрова Е. В., Белоусова Е. Д., 2020; Парфёнова Е. В., Ридер Ф. К., Герсамя А. Г., 2017). При этом трудовая деятельность сама по себе является фактором, облегчающим психосоциальное бремя у данной группы больных, и положительно сказывается на медицинских аспектах заболевания (Помников В. Г., Крицкая Л. А., Магомедова Н. Г., 2017).

Влияние частоты эпилептических приступов на КЖ изучалось многими группами исследователей с противоречивыми результатами. В работе Э. Г. Меликян (2011), выполненной на российской популяции пациентов, частота приступов была отнесена к основным предикторам низкого уровня КЖ (Меликян Э. Г., 2011). Следует отметить, что данное исследование было выполнено на гетерогенной выборке, включавшей больных разного возраста и с различными формами заболевания, в том числе не фармакорезистентными; имеются основания полагать, что у пациентов с ФРФЭ вклад пароксизмального синдрома в формирование общего уровня КЖ может быть иным.

Действительно, результаты проведённого анализа пароксизмального синдрома у исследованных больных указывают на существование порогового изменения частоты эпилептических приступов, способного оказать эффект на уровень КЖ. Выделена подгруппа пациентов, не отмечавших эпилептические приступы в течение последних трёх месяцев на момент включения в исследование; данный интервал был выбран на основании «строгих критериев» ФРЭ, предложенных А. Т. Berg и др. и имеет условный характер (Berg A. T. et al, 2001). В этой подгруппе при сравнении с остальной частью выборки обнаружено значимое повышение уровня КЖ по опроснику QOLIE-31, при этом он не коррелировал с частотой приступов.

Таким образом, для повышения КЖ основное значение имеет не снижение частоты эпилептических приступов, а достижение значительных по длительности межприступных промежутков. Схожие результаты были получены у пациентов с фармакорезистентными смешанными формами эпилепсии – синдромами Леннок-

са–Гасто и Драве: количество дней без приступов оказывало значимо более выраженное влияние на КЖ, чем частота припадков (Auvin S. et al, 2021). Определение минимальной клинически значимой длительности межприступного интервала у пациентов с ФРФЭ требует дальнейших исследований.

В нашем исследовании получены данные о субъективной оценке тяжести эпилептических приступов в русскоязычной популяции пациентов с ФРФЭ по опроснику LSSS. Особенностью данного опросника является влияние частоты приступов на её итоговую оценку: в случае если за последний месяц приступы не развивались, она равна нулю (Baker G. A. et al., 1991; Scott-Lennox J. et al., 2001). К характеристикам, включённым в LSSS, относятся нарушение сознания, падения и травмы вследствие приступов, прикусывание языка и непроизвольное мочеиспускание, перииктальная головная боль, а также постиктальная ПУ. Оценка по LSSS по результатам множественного регрессионного анализа входит в число основных детерминантов КЖ при ФРФЭ. На значимость субъективного восприятия эпилептических приступов в формировании уровня КЖ у пациентов с ФРФЭ указывают также и данные некоторых авторов (Puri I. et al, 2018).

В исследованной выборке средняя субъективная оценка тяжести эпилептических приступов по LSSS была сравнительно не высокой – 38 баллов из 100 (СО – 18 баллов). Из семиологических характеристик на значение LSSS влияло присутствие в структуре приступа нарушения сознания, но не моторного компонента или трансформации в БТКП, хотя последние указывают на более глубокие нарушения коннектома (Sinha N. et al, 2021). В силу различных причин пациенты могут недооценивать тяжесть, равно как и частоту развивающихся у них эпилептических приступов, в особенности сопровождающихся нарушением сознания (Aghaei-Lasboo A., Fisher R. S., 2016). По этой причине для уточнения тяжести эпилептических приступов разработаны опросники, заполняемые очевидцами (в том числе медицинским персоналом), например, Шкала тяжести эпилептических приступов Национальной больницы (Меликян Э. Г., Гехт А. Б., 2010; O'Donohue M. F., Duncan J. S., Sander J. W., 1996). Наиболее объективно тяжесть эпилептических приступов может быть оценена по отклонениям различных физиологических

показателей, получаемых с носимых устройств – детекторов приступов (Beniczky S. et al, 2020). Однако в контексте изучения внутренней картины заболевания и КЖ при ФРФЭ целесообразно определять тяжесть эпилептических приступов именно на основании мнения пациента.

Следует отметить, что в исследовании G. M. A. S. Tedrus и соавторов нарушение сознания в структуре приступа значимо не влияло на оценку его тяжести, что расходится с результатами, полученным в настоящей работе (Tedrus G. M. A. S., Augusto M. N., Bonolo H. P. B., 2021). Вероятно, это обусловлено тем, что исследователи использовали другой опросник восприятия тяжести приступов – Seizure Severity Questionnaire. На наш взгляд, требуется проведение сравнительных исследований для выявления наиболее оптимального инструмента для измерения субъективной оценки тяжести приступов.

Проведённое исследование подтвердило существование флюктуирующего типа течения ФРФЭ, описанного ранее некоторыми авторами и характеризующегося периодами длительного отсутствия приступов с последующим рецидивом. Патологические основы значительных колебаний ответа на медикаментозное лечение у некоторых пациентов требуют дальнейшего изучения. Второй тип течения – стойкий – характеризовался большей частотой эпилептических приступов на момент обследования, а также в дебюте заболевания, и более выраженным снижением КЖ, чем при флюктуирующем течении. Следует подчеркнуть, что раннее назначение ПЭП и подавление приступов не повышает вероятность достижения ремиссии в долгосрочной перспективе, т. е. не влияет на риск развития ФРЭ (Leone N. A. et al, 2021). Таким образом, стойкий тип ФРФЭ является проявлением более высокой тяжести заболевания в целом, а не следствием запоздалого начала фармакотерапии. Частые эпилептические приступы в дебюте могут рассматриваться как фактор риска развития данного варианта течения и по этой причине служить основанием для более активной тактики уже на начальных этапах лечения.

При изучении фармакологического анамнеза пациентов исследованной выборки обнаруживали, с одной стороны, большое число опробованных схем проти-

возпилептической фармакотерапии, с другой – низкий темп подбора ПЭП (0,3 препарата в год), несмотря на неэффективность лечения. На наш взгляд, это указывает на неоптимальную стратегию предшествующего лечения и может быть обусловлено как недостаточной осведомлённостью врачей об алгоритме лечения ФРФЭ, так и низкой доступностью квалифицированной эпилептологической помощи.

Попытки достижения контроля над приступами за счёт фармакотерапии в некоторых случаях сопровождались возникновением дополнительных рисков для пациентов. Так, в исследованной выборке препараты вальпроевой кислоты принимали 12 пациенток в возрасте от 18 до 37 лет (медиана – 30 лет). Назначение вальпроатов женщинам репродуктивного возраста в настоящее время считают крайне нежелательным, в том числе в связи с высоким тератогенным потенциалом, однако в условиях отсутствия контроля над эпилептическими приступами оно могло быть оправданным (Авакян Г. Н. и соавт., 2019; Дмитренко Д. В. и соавт., 2017; Мухин К. Ю., Пылаева А. О., Петрухин А. С., 2017; Якунина А. В. и соавт., 2017).

По результатам изучения состава фармакотерапии в исследованной выборке пациентов с ФРФЭ не удалось выявить ПЭП, приём которых был ассоциирован с повышением КЖ или существенным улучшением течения заболевания. Только у пациентов, принимавших лакосамид, отмечались более низкая тяжесть эпилептических приступов по LSSS и снижение лекарственной нагрузки. Наоборот, для пациентов, принимавших карбамазепин и барбитураты, был характерен значимо более низкий уровень КЖ по сравнению с остальной частью выборки, что может объясняться неудовлетворительной переносимостью данных препаратов. В целом же повышение лекарственной нагрузки не сопровождалось снижением частоты приступов или повышением КЖ. Наконец, одновременный приём нескольких ПЭП (политерапия) по данным множественного регрессионного анализа является негативным детерминантом КЖ. По некоторым данным, отрицательное влияние политерапии на КЖ опосредуется повышением риска депрессии (Wang M. et al, 2022) В целом, результаты настоящего исследования согласуются с данными ли-

тературы и указывают, по нашему мнению, на ограниченность чисто медикаментозного подхода к лечению ФРФЭ (Alexander H. B., Broshek D. K., Quigg M., 2018).

Основную часть исследованной выборки составили пациенты, направленные на обследование с целью определения показаний и вида последующего хирургического лечения. Значительная длительность заболевания у пациентов с ФРФЭ при направлении на предхирургическое обследование отмечалась и другими авторами (Одинцова Г. В. и соавт., 2018). Несмотря на то, что эффективность хирургического лечения рефрактерных приступов в сравнении с медикаментозным была показана в большом количестве качественных исследований, во многих странах мира существует проблема неоправданно позднего направления пациентов с ФРФЭ в центры хирургии эпилепсии (Asranna A., Menon R., Radhakrishnan A., 2019; Englot D. J. et al, 2012; Mumford V. et al, 2019; Samanta D. et al, 2021). Согласно результатам опроса, сами пациенты с ФРФЭ считают, что возможность хирургического лечения должна была обсуждаться с ним на существенно более раннем этапе развития заболевания, чем это происходило в действительности (Ушанов В. В. и соавт., 2020). К основным причинам данной проблемы относят недостаточную осведомлённость врачей, организационные проблемы, высокую сложность и стоимость предхирургической диагностики (Арешкина И. Г. и соавт., 2019; Samanta D. et al, 2021; Solli E. et al, 2020).

В ходе исследования обнаружено, что в группе пациентов после резекции или деструкции эпилептического очага отмечался значимо более высокий уровень КЖ по сравнению с группами пациентов, получавших только медикаментозную терапию, и пациентов на фоне стимуляции блуждающего нерва. Схожий результат был получен и другими авторами (Elsharkawy A. E. et al, 2012). В целом, на различных выборках показано, что у пациентов после хирургического лечения в динамике имеет место повышение уровня КЖ (Абрамов К. Б., Сарсембаева Д. А., Хачатрян В. А., 2019; Лебедева А. В. и соавт., 2011; Winslow J. et al, 2020). Следует отметить, что измерение уровня КЖ в динамике, согласно рекомендациям ИЛАЕ, должно входить в стандарт нейропсихологической оценки в хирургии эпи-

лепсии (Baxendale S. et al, 2019). Однако эффективность как резекционных вмешательств, так и стимуляции блуждающего нерва принято оценивать по изменению частоты эпилептических приступов после вмешательства (McHugh J. C. et al, 2007; Wieser H. G. et al, 2001). Динамика КЖ сложнее поддаётся прогнозированию в рамках предхирургического обследования, поскольку, как показало наше исследование, она слабо связана с частотой приступов.

В послеоперационном периоде негативный эффект со стороны коморбидности может нарастать за счёт когнитивных и (или) неврологических осложнений перенесённого вмешательства, декомпенсации депрессии и тревоги (Народова Е. А. и соавт., 2018а; Baxendale S., 2020; Hamid H. et al., 2014; Pauli C. et al., 2017). Так, в одном из исследований работающие пациенты в 4,2 раза чаще отказывались от предложенного хирургического вмешательства, чем безработные, что, по видимому, объясняется опасениями по поводу своей дальнейшей трудоспособности – в первую очередь из-за развития нейропсихиатрической коморбидности (Mandge V. et al, 2021). Даже в случае наилучшего исхода операции пациент может отмечать снижение КЖ из-за сложности адаптации к жизни без приступов – так называемое «бремя нормальности» (Mehmood S. et al, 2017). Приведённые наблюдения наряду с результатами, полученными в данной работе, подчёркивают целесообразность определения индивидуальных детерминантов КЖ в ходе предоперационного обследования пациентов с ФРФЭ.

В нашей работе одной из важнейших групп детерминантов КЖ являлись коморбидные нейропсихологические нарушения, что согласуется с данными литературы. При этом нам не удалось получить данных в пользу значимого влияния когнитивного статуса на КЖ. По данным некоторых авторов, наличие у пациента жалоб на ухудшение когнитивного функционирования ассоциировано со снижением КЖ (Гузева О. В. и соавт., 2017; Giovagnoli A. R. et al, 2014). Однако в целом роль данного фактора на данный момент изучена недостаточно. Когнитивные нарушения различного профиля широко распространены среди пациентов с ФРФЭ, в том числе при МБВЭ, оказывают негативное влияние на их общий психосоциальный статус, а также, возможно, способны изменять внутреннее воспри-

ятие пациентом своего заболевания. На наш взгляд, целесообразны дополнительные исследования по данной проблеме с применением дифференцированных нейропсихологических методов.

Обращает на себя внимание, что значимое снижение КЖ отмечали у пациентов с сопутствующей клинически значимой тревогой, в то время как при депрессии наблюдали лишь более низкие значения отдельных доменов QOLIE-31, но не итоговой оценки. Схожие результаты получены и в некоторых других исследованиях (Chen Y.-Y. et al., 2018; Lima E. M. et al, 2021). Тем не менее, данные о сравнительном влиянии тревоги и депрессии на КЖ остаются противоречивыми, что может быть связано с особенностями исследованных выборок или применяемых методик (Elsharkawy A. E. et al, 2012; Meldolesi G. N. et al, 2006; Micoulaud-Franchi J.-A. et al, 2017; Ridsdale L. et al, 2017; Silva B. et al, 2019). В любом случае, своевременное выявление и коррекцию тревожных и депрессивных расстройств следует отнести к одним из ключевых направлений по повышению КЖ у пациентов с ФРФЭ, в том числе, как обсуждалось выше, после хирургического лечения.

Также впервые проведена оценка ПУ в российской группе пациентов с ФРФЭ с использованием специализированных опросников. Полученные результаты указывают на высокую распространённость данного коморбидного состояния среди данной группы больных и его существенное влияние на КЖ; ПУ, в частности, вошла в предложенную прогностическую модель уровня КЖ. У пациентов с ПУ наблюдали более высокую частоту и субъективную оценку тяжести эпилептических приступов; следовательно, ПУ может являться проявлением тяжёлого течения ФРФЭ. Кроме того, риск её развития повышался при наличии клинически выраженной тревоги, на фоне приёма карбамазепина; ещё одним фактором риска был женский пол. Таким образом, при оценке ПУ у пациентов с ФРФЭ необходимо принимать во внимание её полиэтиологичность. Помимо указанных факторов, ПУ может быть специфичным проявлением отдельных этиологических форм эпилепсии (последствием аутоиммунного энцефалита и т. д.) или развиваться вследствие других, не связанных с эпилепсией причин, например, в

рамках постковидного синдрома (Дыскин Д. Е. и соавт., 2020; Петрова Л. В., Костенко Е. В., Энеева М. А., 2021; Diaz-Ariaz L. A. et al, 2021).

Ещё одним значимым видом нейропсихологической коморбидности в исследованной выборке были нарушения сна. Диссомнии как таковые, несмотря на высокую частоту встречаемости по данным опросника PSQI, не оказывали существенного эффекта на уровень КЖ, что противоречит данным некоторых авторов (De Weerd A. et al, 2004; Vendrame M. et al, 2013). Последнее может объясняться тем, что в указанных работах выборки были смешанными и включали не только пациентов с ФРФЭ. В то же время, нами выявлено негативное влияние ИДС на КЖ, хотя данное состояние не вошло в число ключевых детерминантов. Неожиданным результатом, требующим дополнительного изучения, была связь ИДС с клинически выраженной тревогой и отсутствие её – с депрессией. Также предпринята попытка уточнить характер взаимосвязей ПУ и ИДС, однако полученные результаты оказались противоречивыми. Тем не менее, разделение этих состояний, несмотря на их феноменологическую близость, является обоснованным, что также предполагает различие в подходах к лечению.

Проведённое исследование имело несколько ограничений. Во-первых, его поперечный дизайн не предполагал оценку КЖ и других показателей в динамике, в частности, до и после операции. В качестве суррогатной контрольной группы использовали пациентов с длительными межприступными промежутками; представляет интерес проведение сравнения пациентов с ФРФЭ и контролируемой эпилепсией, то есть с «тяжёлым» и «лёгким» течением эпилепсии.

Во-вторых, изучение сообщаемых пациентами исходов сопряжено с проблемой валидности опросников. В рамках нашей работы подтверждена надёжность опросника NNDI-E, однако последующее изучение перспектив его использования у пациентов с ФРФЭ потребует применение не скрининговых шкал (ГШТД), а более чувствительных инструментов (например, Шкалы депрессии Бека) и полноценного психиатрического обследования. Недостаточная чувствительность Монреальской шкалы когнитивной оценки и ГШТД может также объяснять расхождения наших результатов с данными литературы касательно влияния когни-

тивного снижения и депрессии на КЖ и другие коморбидные состояния при ФРФЭ. Аналогичная проблема связана с использованием Эпвортской шкалы сонливости: хотя данный опросник является валидированным и широко используемым инструментом, комплексная диагностика гиперсомнии предполагает дополнение его объективными инструментальными методами, в частности множественного теста латентности сна (Бабкина О. В., Полуэктов М. Г., Левин О. С., 2016). Использование более чувствительных и специфичных методов оценки может позволить в дальнейшем уточнить данные о детерминантах КЖ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность данного исследования определяется высокой распространённостью эпилепсии вообще и фармакорезистентной фокальной эпилепсии в частности. В связи со сложностью лечения данной группы пациентов возникает вопрос не только о методах, но также и о целях лечения. В современной эпилептологии эффективным считают такое медицинское вмешательство, которое приведёт не только к подавлению эпилептических приступов по крайней мере на длительный период, но и к значимому повышению КЖ. Исходя из этого, в данной работе мы провели поиск ключевых факторов, определяющих уровень КЖ у пациентов с ФРФЭ, что в последующем может позволить выделить основные направления лечебно-диагностических мероприятий в данной группе пациентов.

При анализе литературы по теме исследования обращало на себя внимание то, что современное определение ФРЭ основывается на статистических данных и не имеет патофизиологической основы. На сегодняшний день предложено несколько концепций патогенеза ФРЭ, одной из которых является гипотеза внутренне присущей тяжести заболевания. Суть данной гипотезы состоит в том, что фармакорезистентность является следствием тех же нейробиологических причин, что и эпилепсия у данного пациента. Следовательно, можно было предполагать, что наряду с устойчивостью к лекарственной терапии у пациентов с ФРФЭ имеются определённые клинические характеристики, совокупность которых отражает высокую тяжесть заболевания.

С целью выявления данных характеристик и уточнения степени их влияния на уровень КЖ как интегрального количественного показателя тяжести эпилепсии, мы изучили особенности течения заболевания у 131 взрослого пациента с ФРФЭ, проходивших обследование в центре хирургии эпилепсии до или после операции. Исследованная выборка была представлена в основном пациентами трудоспособного возраста с длительным анамнезом заболевания и высоким уровнем безработицы; пациенты страдали ФРФЭ структурной этиологии, преимущественно МБВЭ. Базовым методом исследования был клинический, при этом мы

оценивали течение заболевания с помощью набора опросников, заполняемых самим пациентом, в том числе QOLIE-31.

На первом этапе исследования мы проанализировали особенности клинической картины у пациентов с ФРФЭ. При анализе пароксизмального синдрома мы условно выделили качественные и количественные характеристики эпилептических приступов. В качественном отношении наиболее часто у исследованных пациентов отмечались моторные фокальные приступы с нарушением сознания и без трансформации в БТКП. При этом для пациентов с двигательным компонентом в структуре эпилептического приступа была характерна значимо большая длительность заболевания.

К количественным характеристикам эпилептических приступов мы отнесли два параметра – частоту и субъективную оценку тяжести. Учитывая гетерогенность выборки по первому из данных показателей, мы выделили для дальнейшего анализа подгруппу пациентов, не отмечавших приступы в течение значимого по длительности периода – трёх месяцев перед включением в исследование.

При измерении субъективной оценки тяжести эпилептических приступов мы впервые применили опросник LSSS в русскоязычной популяции. В целом по выборке тяжесть эпилептических приступов оценивалась пациентами как средняя. Мы провели поиск факторов, ассоциированных с высокими значениями LSSS. К ним относились нарушение сознания в структуре приступа, низкий уровень образования, наличие сопутствующих клинически выраженной тревоги и ИДС.

По результатам изучения данных анамнеза пациентов выявлено два типа течения ФРФЭ – стойкий (67 %) и флюктуирующий (33 %). Особенностью флюктуирующего типа течения является наличие указаний в анамнезе на ПДОЭП несмотря на то, что на момент обследования заболевание соответствовало критериям фармакорезистентности ПЛАЕ. При стойком типе течения ПДОЭП отсутствовали, а лекарственная терапия не была эффективной с начала заболевания. Предиктором развития стойкого типа течения ФРФЭ была высокая частота эпилептических приступов в дебюте. По сравнению с флюктуирующим стойкий тип течения характеризовался также значимо более частыми приступами на момент об-

следования, а также снижением КЖ, и, следовательно, указывал на более значительную тяжесть заболевания.

Для пациентов исследованной выборки были типичны высокая лекарственная нагрузка, приём ПЭП в режиме политерапии, большое количество схем лечения в анамнезе, низкий темп подбора терапии. Приём комбинации ПЭП не был ассоциирован со снижением частоты эпилептических приступов или повышением КЖ. Наше исследование показало, что низкий темп подбора противоэпилептической терапии у пациентов с ФРФЭ, попытки применения более двух схем фармакотерапии приводили к повышенной лекарственной нагрузке и задержке своевременного направления на хирургическое лечение. При этом такая выжидательная тактика не приводила к снижению частоты и тяжести эпилептических приступов пациентов с ФРФЭ и, соответственно, не приводила к улучшению их состояния.

При использовании опросника QOLIE-31 выявлено значительное снижение уровня КЖ в исследованной выборке. Потенциальные факторы, обуславливающие это снижение, были разделены на четыре группы: связанные с пациентом, с течением заболевания, с лечением и с коморбидными состояниями. В первой группе детерминантом оказался трудовой статус пациента: для безработных пациентов были характерны более низкие показатели КЖ.

Во второй группе проанализировали эффект количественных и качественных характеристик приступов, формы и этиологии заболевания, а также типа течения ФРФЭ. Показана значимость длительных (от трёх месяцев и более) межприступных промежутков как фактора, положительно влияющего на КЖ. Связь итогового значения QOLIE-31 с частотой эпилептических приступов при этом была слабой, хотя и статистически значимой. Также показатели КЖ коррелировали с субъективной оценкой тяжести приступов. Наконец, как указывалось выше, со снижением КЖ был ассоциирован стойкий тип течения ФРФЭ.

При анализе влияния факторов лечения нам не удалось выявить положительное влияние лекарственной терапии на КЖ у пациентов с ФРФЭ. Наоборот, наличие политерапии, а также приём некоторых ПЭП (карбамазепина и барбиту-

ратов) сопровождалось снижением итогового значения QOLIE-31. При этом для пациентов после резекции или деструкции эпилептического очага был характерен значимо более высокий уровень КЖ. По нашему мнению, это является дополнительным обоснованием целесообразности своевременного направления пациентов с ФРФЭ на хирургическое лечение.

Наконец, мы проанализировали возможное влияние когнитивных, эмоциональных нарушений, ПУ, нарушений сна и ИДС. Умеренные когнитивные нарушения выявлены в 76 % случаев и не были ассоциированы со снижением КЖ. Клинически выраженные тревога и депрессия встречались в 19 % наблюдений; более значимым детерминантом КЖ являлась тревога, в то время как депрессия оказывала негативный эффект лишь на отдельные аспекты КЖ.

Впервые в русскоязычной популяции пациентов с ФРФЭ мы изучили влияние ПУ на уровень КЖ и показали её высокую распространённость и значимость при данном заболевании. Наше исследование показало, что ПУ является распространённым явлением при ФРФЭ и оказывает существенное негативное влияние на КЖ у данной категории пациентов. Определены факторы риска развития ПУ при ФРФЭ, к которым можно отнести женский пол, наличие эпилептических приступов в предшествующие три месяца, высокую субъективную тяжесть эпилептических приступов, клинически выраженную тревогу и, возможно, депрессию, а также приём карбамазепина.

Нарушения сна в целом не оказывали влияния на уровень КЖ, однако его значимым детерминантом оказалась ИДС. Чаще её наблюдали у пациентов с клинически выраженной тревогой. Нам удалось подтвердить ранее высказывавшиеся представления о различии ПУ и ИДС, однако вопрос об их взаимовлиянии требует дополнительных исследований.

В ходе работы была показана диагностическая ценность русскоязычных версий различных опросников, заполняемых пациентом. При оценке риска депрессивных расстройств мы впервые применили русскоязычную версию опросника NNDI-E, провели анализ её надежности и показали, что опросник NNDI-E является надёжным инструментом для скрининга тяжёлой депрессии у пациентов

с ФРФЭ, позволяющим уточнять лечебно-диагностический алгоритм в зависимости от индивидуальных особенностей пациента.

На основании анализа влияния клинико-неврологических характеристик пациентов с ФРФЭ на уровень КЖ разработана и апробирована прогностическая модель итоговой оценки по опроснику QOLIE-31, в которую вошли следующие детерминанты (в порядке убывания значимости): наличие политерапии, выраженность ПУ и субъективная оценка тяжести эпилептических приступов. 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 сознания ( $p = 0,27$ ).

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 наблюдается в 67 % случаев и 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 сопровождаются 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 были 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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамов, К. Б. Динамика качества жизни у детей после хирургического лечения фармакорезистентной височной эпилепсии / К. Б. Абрамов, Д. А. Сарсембаева, В. А. Хачатрян // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2019. – Т. 11, № 1. – С. 48–52.
2. Айвазян, С. О. Современные методы лечения пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, доступные в РФ / С. О. Айвазян, Ю. С. Ширяев // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2016. – Т. 8, № 1. – С. 22–28.
3. Амирханян, М. Г. Варианты патоморфоза клинической картины фокальных эпилепсий / М. Г. Амирханян, А. С. Котов, Ю. В. Елисеев, А. В. Шаталин // Русский журнал детской неврологии. – 2017. – Т. 12, № 3. – С. 34–43.
4. Арешкина, И. Г. Анализ осведомлённости врачей о хирургическом лечении фармакорезистентной эпилепсии / И. Г. Арешкина, Д. В. Дмитренко, Н. А. Шнайдер, Е. А. Народова // Доктор.Ру. – 2019. – № 1 (156). – С. 6–9.
5. Архипова, Н. Б. Анализ высокочастотной биоэлектрической активности мозга при фармакорезистентной эпилепсии / Н. Б. Архипова, А. Ю. Улитин, М. В. Александров // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2018. – № 2 (62). – С. 76–80.
6. Астения при болезнях нервной системы / Д. Е. Дыскин, Д. А. Искра, М. А. Кошкарёв [и др.] // Известия Российской Военно-медицинской академии. – 2020. – Т. 39, № S3-2. – С. 57–59.
7. Бабкина, О. В. Диагностика дневной сонливости / О. В. Бабкина, М. Г. Полуэктов, О. С. Левин // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – № 19. – С. 80–85.
8. Белоусов, Д. Ю. Качество жизни, связанное со здоровьем детей: обзор литературы / Д. Ю. Белоусов // Качественная клиническая практика. – 2008. – № 2. – С. 28–38.

9. Бехтерева, Н. П. Устойчивое патологическое состояние при болезнях мозга / Н. П. Бехтерева, Д. К. Камбарова, В. К. Поздеев. – Л. : Медицина, 1978. – 238 с.
10. Громов, Л. А. Закономерности развития и механизмы формирования толерантности к действию антиконвульсантов / Л. А. Громов, К. А. Черноштан, Е. Д. Мовчан // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. – 2012. – № 3. – С. 85–94.
11. Громов, С. А. Консервативное и хирургическое лечение больных резистентной эпилепсией / С. А. Громов, Н. Е. Иванова, В. Р. Касумов, Е. А. Теренкаль // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 7. – С. 121–123.
12. Громов, С. А. Эпилепсия: классификация ремиссий припадков и болезни, их клиничко-психолого-нейрофизиологическое обоснование, вопросы диагностики и фармакотерапии / С. А. Громов, Н. А. Сивакова, Е. А. Корсакова, М. Ф. Катаева // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. – 2017. – № 3. – С. 34–40.
13. Динамика качества жизни у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией при хирургических методах лечения / А. В. Лебедева, Э. Г. Меликян, А. Ю. Степаненко [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. – 2011. – Т. 6, № 3. – С. 67–70.
14. Дмитренко, Д. В. Социальная адаптация и качество жизни женщин репродуктивного возраста, страдающих эпилепсией / Д. В. Дмитренко, Н. А. Шнайдер, Ю. Б. Говорина, А. В. Муравьёва // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – Т. 7, № 3. – С. 15–20.
15. Зенков, Л. Р. Лечение фармакорезистентных эпилепсий / Л. Р. Зенков // Российский медицинский журнал. – 2001. – № 7. – С. 301.
16. Зенков, Л. Р. Непароксизмальные эпилептические расстройства. Руководство для врачей / Л. Р. Зенков. – 3-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2016. – 280 с.

17. Информативность ЭЭГ-видеомониторинга у больных эпилепсией / М. Ю. Прокудин, С. Н. Базилевич, А. М. Моисеева [и др.] // Известия Российской Военно-медицинской академии. – 2020. – Т. 39, № S3-2. – С. 132–135.
18. Исследование цитокинового профиля в периферической крови и головном мозге у пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией / Д. А. Ситовская, А. В. Литовченко, Е. Д. Бажанова [и др.] // Сеченовский вестник. – 2021. – Т. 12. – № 4. – С. 39–50.
19. Калинин, В. А. Закономерности течения эпилепсии в разные возрастные периоды / В. А. Калинин, А. В. Якунина, И. Е. Повереннова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – S1. – С. 26–30.
20. Карлов, В. А. Здравоохранение в России сегодня. Эпилептологическая служба / В. А. Карлов, С. Г. Бурд, М. Б. Бурд [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2021. – Т. 121, № 9. – С. 85–89.
21. Карлов, В. А. К проблеме расстройства сна при эпилепсии / В. А. Карлов, О. С. Иноземцева, Г. Б. Новосёлова // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2017. – Т. 9. – № 1. – С. 36–39.
22. Карлов, В. А. Качество жизни у взрослых больных с криптогенной формой эпилепсии / В. А. Карлов, О. С. Иноземцева // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2019. – Т. 116, № 9. – С. 57–60.
23. Карлов, В. А. Учение об эпилептической системе. Заслуга отечественной научной школы / В. А. Карлов // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2017. – Т. 9, № 4. – С. 76–85.
24. Карлов, В. А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин / В. А. Карлов. – М. : Бином, 2019. – 896 с.
25. Качество жизни и стигматизация больных эпилепсией / В. А. Михайлов, С. А. Громов, Л. И. [и др.] // Эпилепсия / под общ. ред. Н. Г. Незнанова. – СПб : 2010. – С. 891–936.
26. Киссин, М. Я. Причины развития нозогенных психических расстройств у пациентов с эпилепсией / М. Я. Киссин, Е. В. Селютин // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2019. – Т. 11, № 3. – С. 293–297.

- 27.Киссин, М. Я. Эпидемиология психических расстройств у больных эпилепсией в Санкт-Петербурге / М. Я. Киссин, Н. Г. Незнанов // Социальная и клиническая психиатрия. – 2006. – Т. 16, № 4. – С. 5–9.
- 28.Классификация эпилепсии Международной противоэпилептической лиги: пересмотр и обновление 2017 года / Г. Н. Авакян, Д. В. Блинов, А. В. Лебедева [и др.] // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2017. – Т. 9, № 1. – С. 6–25.
- 29.Клиническая оценка приступных событий по результатам ЭЭГ-видеомониторинга / И. В. Литвиненко, М. М. Одинак, М. Ю. Прокудин [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 2017. –Т. 338, № 6. – С. 32–39.
- 30.Крыжановский, Г. Н. Дизрегуляторная патология и патологические интеграции в нервной системе / Г. Н. Крыжановский // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2009. – Т. 109, № 1. – С. 4–9.
- 31.Крылов, В. В. Результаты хирургического лечения пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии / В. В. Крылов, А. Б. Гехт, И. С. Трифонов [и др.] // Нейрохирургия. – 2017. – № 1. – С. 23–29.
- 32.Крылов, В. В. Электроэнцефалография в предоперационном обследовании пациентов с фармакорезистентной эпилепсией / В. В. Крылов, М. В. Синкин // Хирургия эпилепсии / под ред. В. В. Крылова. – М. : АБВ-пресс, 2019. – С. 161–191.
- 33.Лусникова, И. В. Клинические и нейро-иммунологические аспекты фармакорезистентной эпилепсии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13 / Лусникова Ия Владимировна. – М., 2008. – 33 с.
- 34.Меликян, Э. Г. К изучению влияния частоты и тяжести эпилептических приступов на качество жизни больных эпилепсией / Э. Г. Меликян, А. Б. Гехт // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. – 2010. – Т. 5, № 3. – С. 116–120.
- 35.Меликян, Э. Г. Качество жизни больных эпилепсией: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.11 / Меликян Элина Герасимовна. – М., 2011. – 50 с.

36. Меликян, Э. Г. Показатели качества жизни у больных эпилепсией пожилого возраста / Э. Г. Меликян, А. Б. Гехт // Клиническая геронтология. – 2011. – № 7–8. – С. 15–19.
37. Механизмы вальпроат-индуцированного тератогенеза / Д. В. Дмитренко, Н. А. Шнайдер, И. Г. Строчкая [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – S1. – С. 89–96.
38. Михайлов, В. А. Актуальные вопросы эпилептологии – стигматизация, качество жизни и реабилитация больных / В. А. Михайлов // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2010. – Т. 2, № 3. – С. 39–44.
39. Михайлов, В. А. Качество жизни, стигматизация и восстановительная терапия больных эпилепсией (клинический и психосоциальный аспекты): автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 19.00.04, 14.00.13 / Михайлов Владимир Алексеевич. – СПб, 2008. – 52 с.
40. Мороз, И. Н. Инструменты оценки качества жизни, связанного со здоровьем / И. Н. Мороз // Военная медицина. – 2019. – № 4. – С. 78–85.
41. Муртазина, Т. К. Влияние эпилепсии на трудоспособность инвалидов / Т. К. Муртазина // Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. – 2012. – № 3. – С. 78–80.
42. Мухин, К. Ю. Безопасность и переносимость антиэпилептических препаратов у женщин с эпилепсией (обзор литературы и собственные данные) / К. Ю. Мухин, А. О. Пылаева, А. С. Петрухин // Русский журнал детской неврологии. – 2018. – Т. 13, № 4. – С. 7–22.
43. Мухин, К. Ю. Определение и классификация эпилепсии. Проект Классификации эпилептических приступов 2016 года / К. Ю. Мухин // Русский журнал детской неврологии. – 2017. – Т. 12, № 1. – С. 8–20.
44. Нарушения структуры сна на основании полисомнографии у пациентов с эпилепсией / М. Ю. Прокудин, Д. А. Мурказанова, С. Н. Базилевич [и др.] // Известия Российской Военно-медицинской академии. – 2020. – Т. 39, № S3-2. – С. 138–140.

45. Ограничения использования вальпроевой кислоты у девочек и женщин: расширение противопоказаний в инструкции по медицинскому применению, основанное на данных реальной клинической практики / Г. Н. Авакян, Д. В. Блинов, Г. Г. Авакян [и др.] // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2019. – Т. 11. – № 2. – С. 110–123.
46. Одинцова, Г. В. Клинические особенности эпилепсии у пациентов нейрохирургического профиля / Г. В. Одинцова, М. В. Александров, А. Ю. Улитин, А. В. Колотева // Трансляционная медицина. – 2018. – Т. 5, № 2. – С. 30–37.
47. Одинцова, Г. В. Особенности семейного функционирования женщин репродуктивного возраста при эпилепсии и мигрени / Г. В. Одинцова, С. В. Нестерова // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 5. – Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28032>.
48. Окуджава, В. М. Основные нейрофизиологические механизмы эпилептической активности / В. М. Окуджава. – Тбилиси : Ганатлеба, 1969. – 226 с.
49. Отдалённые результаты лечения фармакорезистентных форм височной эпилепсии / В. В. Крылов, А. Б. Гехт, И. С. Трифонов [и др.] // Нейрохирургия. – 2021. – Т. 23, № 3. – С. 23–29.
50. Панфёрова, Е. Д. Профессиональная деятельность больных эпилепсией: исследование практики найма и работы в компаниях, действующих на территории России / Е. Д. Панфёрова, Е. Д. Белоусова // Вестник эпилептологии. – 2020. – № 1. – С. 55–61.
51. Парфёнова, Е. В. Стигматизация пациентов с эпилепсией / Е. В. Парфёнова, Ф. К. Ридер, А. Г. Герсамя // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – Спецвыпуск 1. – С. 78–83.
52. Петрова, Л. В. Астения в структуре постковидного синдрома: патогенез, клиника, диагностика и медицинская реабилитация / Л. В. Петрова, Е. В. Костенко, М. А. Энеева // Доктор.Ру. – 2021. – Т. 20, № 9. – С. 36–42.
53. Повереннова, И. Е. Особенности оказания помощи при эпилепсии на современном этапе / И. Е. Повереннова, А. В. Якунина, В. А. Калинин // Тольяттинский медицинский консилиум. – 2021. – № 1. – С. 83–87.

54. Поленова, Ю. М. Динамика качества жизни взрослых больных эпилепсией на фоне терапии топираматом: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13 / Поленова Юлия Михайловна. – М., 2008. – 24 с.
55. Помников, В. Г. Медико-социальная экспертиза при эпилепсии / В. Г. Помников, Л. А. Крицкая, Н. Г. Магомедова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 9-2. – С. 95–99.
56. Приказ Минздрава России от 28.01.2021 № 29н «Об утверждении Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров работников, предусмотренных частью четвертой статьи 213 Трудового кодекса Российской Федерации, перечня медицинских противопоказаний к осуществлению работ с вредными и (или) опасными производственными факторами, а также работам, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры» (Зарегистрировано в Минюсте России 29.01.2021 № 62277). – Режим доступа: <https://cdnimg.rg.ru/pril/203/44/93/62277.pdf>.
57. Применение методологии АТС/DDD для анализа использования противоэпилептических лекарственных средств в Красноярском крае / Е. Н. Бочанова, Н. А. Шнайдер, С. К. Зырянов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2. – Режим доступа: <https://science-education.ru/article/view?id=24260>
58. Психические расстройства при эпилепсии / Н. Г. Незнанов, М. Я. Киссин // Психиатрия : национальное руководство / гл. ред. : Ю. А. Александровский, Н. Г. Незнанов. – 2-е изд. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 600–632.
59. Резистентные формы эпилепсии у детей (диагностика, лечение): учебное пособие / Л. М. Щугарева, О. В. Потешкина, Т. А. Лазебник [и др.]. – СПб : СпецЛит, 2020. – 56 с.
60. Результаты оценки качества лечения и жизни детей с эпилепсией / О. В. Гузева, В. И. Гузева, В. В. Гузева [и др.] // Педиатр. – 2017. – Т. 8, № 2. – С. 32–43.

- 61.Рогачева, Т. А. Лечение эпилепсии. Инновационные методики / Т. А. Рогачева. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2019. – 376 с.
- 62.Роль личностных расстройств при ведении пациентов с фармакорезистентной эпилепсией после резекционных хирургических вмешательств / Е. А. Народова, Н. А. Шнайдер, А. А. Народов [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2018. – Т. 12, № 3. – С. 23–29.
- 63.Сажина, Т. А. Функциональный дисбаланс глутамат- и ГАМКергической нейрональных систем в патогенезе очаговой фармакорезистентной эпилепсии у человека / Т. А. Сажина, Д. А. Ситовская, Ю. М. Забродская, Е. Д. Бажанова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2019. – Т. 168, № 10. – С. 519–522.
- 64.Сивакова, Н. А. Структура непсихотических психических расстройств у больных эпилепсией в зависимости от наличия или отсутствия фармакорезистентности / Н. А. Сивакова, А. П. Коцюбинский, Л. В. Липатова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 2. – С. 10–14.
- 65.Спектр психопатологических расстройств у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией в условиях нейрохирургического стационара / Н. И. Шова, В. А. Михайлов, Г. В. Одинцова [и др.] // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А. Л. Поленова. – 2019. – Т. IX, № 4. – С. 53–58.
- 66.Степанова, Т. С. Материалы к организации электрической активности коры и глубоких структур мозга при эпилепсии / Т. С. Степанова, К. В. Грачёв // Патогенез эпилепсии. – София, 1971. – С. 407–409.
- 67.Теренкаль, Е. А. Отдалённые результаты хирургического лечения и качество жизни больных фармакорезистентной формой многоочаговой эпилепсии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.11 / Теренкаль Екатерина Александровна. – СПб, 2013. – 24 с.
- 68.Тревожные расстройства при эпилепсии / А. С. Аведисова, А. В. Лебедева, Е. В. Пашнин [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 10 (2). – С. 37–44.

69. Фирсов, К. В. Пациенты с резистентной фокальной эпилепсией: что влияет на качество жизни? / К. В. Фирсов, М. Г. Амирханян, А. С. Котов // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2019. – Т. 11, № 3. – С. 233–243.
70. Хачатрян, В. А. Некоторые актуальные проблемы хирургии эпилепсии / В. А. Хачатрян // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2016. – № 4 (16). – С. 8–16.
71. Хирургическое лечение эпилепсии: субъективная готовность пациентов / В. В. Ушанов, Г. В. Одинцова, А. П. Герасимов [и др.] // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А. Л. Поленова. – 2020. – Т. XII, № 3. – С. 31–36.
72. Частота встречаемости фармакорезистентной эпилепсии в Красноярском крае (по данным неврологического центра университетской клиники) / Н. А. Шнайдер, М. С. Пилюгина, Д. В. Дмитренко [и др.] // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2010. – Т. 2, № 4. – С. 32–36.
73. Шляхто, Е. В. Медицина, ориентированная на исход заболевания / Е. В. Шляхто, И. В. Яковенко // Трансляционная медицина. – 2017. – Т. 4, № 7. – С. 6–10.
74. Шова, Н. И. Тревожное расстройство как фактор риска суицидальных намерений у пациентов с эпилепсией / Н. И. Шова, В. А. Михайлов // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2019. – № 4 (105). – С. 89–94.
75. Электроэнцефалограмма приступа и межприступная эпилептиформная активность при фокальных формах эпилепсии / М. Ю. Прокудин, Н. В. Цыган, А. М. Моисеева [и др.] // Известия Военно-медицинской академии. – 2021. – Т. 40, № S4. – С. 97–101.
76. Эпидемиология фармакорезистентной эпилепсии у взрослых / Е. А. Народова, Н. А. Шнайдер, С. В. Прокопенко [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 207–216.
77. Эпилепсия как социальная проблема / Е. В. Парфёнова, Ф. К. Ридер, А. Г. Герсамя [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 9. – С. 77–85.

78. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Руководство для врачей / К. Ю. Мухин, Л. Ю. Глухова, М. Ю. Бобылова [и др.]. – М. : «Издательство «БИНОМ», 2020. – 672 с.
79. Якунина, А. В. Опыт применения препаратов вальпроевой кислоты у женщин с эпилепсией в период беременности / А. В. Якунина, И. Е. Повереннова, В. А. Калинин, С. А. Ненашева // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2017. – Т. 9, № 3. – С. 22–31.
80. Якушева, Е. Н. Структура и функционирование белка множественной лекарственной устойчивости 1 / Е. Н. Якушева, Д. С. Титов // Биохимия. – 2018. – Т. 83, № 8. – С. 1148–1172.
81. A comparison of waiting times for assessment and epilepsy surgery between a Canadian and a Mexican referral center / I. E. Martínez-Juárez, B. Funes, J. C. Moreno-Castellanos [et al.] // *Epilepsia Open*. – 2017. – Vol. 2. – No. 4. – P. 453–458.
82. A new hypothesis of drug refractory epilepsy: neural network hypothesis / M. Fang, Z. Xi, Y. Wu [et al.] // *Med Hypotheses*. – 2011. – Vol. 76. – P. 871–876.
83. A practical definition of epilepsy / R. S. Fisher, C. Acevedo, A. Arzimanoglou [et al.] // *Epilepsia*. – 2014. – Vol. 55, No. 4. – P. 475–482.
84. A predictive risk model for medical intractability in epilepsy / L. Huang, S. Li, D. He [et al.] // *Epilepsy Behav*. – 2014. – Vol. 37. – P. 282–286.
85. A prospective controlled study about sleep disorders in drug resistant epilepsy / M. Bergmann, M. Prieschl, A. Stefani [et al.] // *Sleep Med*. – 2020. – Vol. 75. – P. 434–440.
86. ABC transporters in drug-resistant epilepsy: mechanisms of upregulation and therapeutic approaches / K. Leandro, J. Bicker, G. Alves [et al.] // *Pharmacol Res*. – 2019. – Vol. 144. – P. 357–376.
87. Academic and employment insertion as a factor related to quality of life in patients with drug-resistant temporal lobe epilepsy / Catalán-Aguilar J., Lozano-García A., González-Bono E. [et al.] // *Rev Neurol*. – 2022. – Vol. 74, No. 7. – P. 219–227.

88. Aghaei-Lasboo, A. Methods for measuring seizure frequency and severity / A. Aghaei-Lasboo, R. S. Fisher // *Neurol Clin.* – 2016. – Vol. 34, No. 2. – P. 383–394.
89. Alexander, H. B. Quality of life in adults with epilepsy is associated with anticonvulsant polypharmacy independent of seizure status / H. B. Alexander, D. K. Broshek, M. Quigg // *Epilepsy Behav.* – 2018. – Vol. 78. – P. 96–99.
90. An estimation of global volume of surgically treatable epilepsy based on a systematic review and meta-analysis of epilepsy / K. A. Vaughan, C. Lopez Ramos, V. P. Buch [et al.] // *J Neurosurg.* – 2019. – Vol. 130. – P. 1127–1141.
91. Animal models of epilepsy: use and limitations / L. Kandravicius, P. A. Balista, C. Lopes-Aguiar [et al.] // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2014. – Vol. 10. – P. 1693–1705.
92. Anxiety symptoms are the strongest predictor of quality of life in temporal lobe epilepsy / E. M. Lima, J. Gois, M. L. Paiva [et al.] // *Seizure.* – 2021. – Vol. 88. – P. 78–82.
93. Asadi-Pooya, A. Prevalence and incidence of drug-resistant mesial temporal lobe Epilepsy in the United States / A. Asadi-Pooya, G. R. Stewart, D. J. Abrams, A. Sharan // *World Neurosurg.* – 2017. – Vol. 99. – P. 662–666.
94. Asranna, A. Referral trends for temporal lobe epilepsy surgery between 2000 and 2014 in India / A. Asranna, R. Menon, A. Radhakrishnan // *Neurol Clin Pract.* – 2019. – Vol. 9, No. 4. – P. 297–303.
95. Associated and predictive factors of quality of life in patients with temporal lobe epilepsy / Y. Chen, S. Huang, W.-Y. Wu [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2018. – Vol. 86. – P. 85–90.
96. Association between antiseizure medications and quality of life in epilepsy: A mediation analysis / M. Wang, K. Perera, C. B. Josephson [et al.] // *Epilepsia.* – 2022. – Vol. 63, No. 2. – P. 440–450.
97. Associations of impaired sleep quality, insomnia, and sleepiness with epilepsy: A questionnaire-based case–control study / H. J. Im, S.-H. Park, S.-H. Baek [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2016. – Vol. 57. – P. 55–59.

98. ATC/DDD Index 2022. – 2022. – Режим доступа: [https://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index](https://www.whooc.no/atc_ddd_index).
99. Bankstahl, M. Inter-individual variation in the anticonvulsant effect of phenobarbital in the pilocarpine rat model of temporal lobe epilepsy / M. Bankstahl, J. P. Bankstahl, W. Löscher // *Exp Neurol.* – 2012. – Vol. 234. – P. 70–84.
100. Baulac, M. MTLE with hippocampal sclerosis in adult as a syndrome / M. Baulac // *Revue Neurologique.* – 2015. – Vol. 171, No. 3. – P. 259–266.
101. Baxendale, S. The cognitive costs, contraindications and complications of epilepsy surgery in adults / S. Baxendale // *Curr Opin Neurol.* – 2020. – Vol. 33. – P. 207–212.
102. Beck, H. Plasticity of antiepileptic drug targets / H. Beck // *Epilepsia.* – 2007. – Vol. 48. – Suppl. 1. – P. 14–18.
103. Beghi, E. Social functions and socioeconomic vulnerability in epilepsy / E. Beghi // *Epilepsy Behav.* – 2019. – Vol. 100. – Pt B. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.05.051>.
104. Beniczky, S. Biomarkers of seizure severity derived from wearable devices / S. Beniczky, A. A. Arbune, J. Jeppesen, P. Ryvlin // *Epilepsia.* – 2020. – Vol. 61. – Suppl 1. – P. S61–S66.
105. Berg, A. T. The 2010 revised classification of seizures and epilepsy / A. T. Berg, J. J. Millichan // *Continuum (Minneapolis, Minn.).* – 2013. – Vol. 19, No. 3. – P. 571–597.
106. Bjellvi, J. Epilepsy duration and seizure outcome in epilepsy surgery: A systematic review and meta-analysis / J. Bjellvi, I. Olsson, K. Malmgren, K. Wilbe Ramsay // *Neurology.* – 2019. – Vol. 93, No. 2. – P. e159–e166.
107. Boparai, J. K. How to design and validate a questionnaire: A guide / J. K. Boparai, S. Singh, P. Kathuria // *Curr Clin Pharmacol.* – 2018. – Vol. 14, No. 4. – P. 210–215.
108. Carbamazepine-resistance in the epileptic dentate gyrus of human hippocampal slices / K. Jandová, D. Päsler, L. L. Antonio [et al.] // *Brain.* – 2006. – Vol. 129. – P. 3290–3306.

109. Characteristics associated with quality of life among people with drug-resistant epilepsy / L. Ridsdale, G. Wojewodka, E. Robinson [et al.] // *J Neurol.* – 2017. – Vol. 264. – P. 1174–1184.
110. Chen, Z. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: A 30-year longitudinal cohort study / Z. Chen, M. J. Brodie, D. Liew, P. Kwan // *JAMA Neurol.* – 2018. – Vol. 75. – No. 3. – P. 279–286.
111. Çilliler, A. E. Inter-ictal fatigue and antiepileptic drugs in patients with epilepsy / A. E. Çilliler, B. Güven // *Acta Neurol Belg.* – 2020. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1007/s13760-020-01292-8>.
112. Cognitive and fatigue side effects of anti-epileptic drugs: an analysis of phase III add-on trials / R. A. Sarkis, Y. Goksen, Y. Mu [et al.] // *J Neurol.* – 2018. – Vol. 265, No. 9. – P. 2137–2142.
113. Concurrent mood and anxiety disorders are associated with pharmacoresistant seizures in patients with MTLE / M. H. Nogueira, C. L. Yasuda, A. C. Koan [et al.] // *Epilepsia.* – 2017. – Vol. 58, No. 7. – P. 1268–1276.
114. Controversies on the network theory of epilepsy: Debates held during the ICTALS 2019 conference / H. P. Zaveri, B. Schelter, C. A. Schevon [et al.] // *Seizure.* – 2020. – Vol. 78. – P. 78–85.
115. Costa, D. S. J. Conceptual, classification or causal: models of health status and health-related quality of life / D. S. J. Costa, M. T. King // *Expert Rev. Pharmacoecon Outcomes Res.* – 2013. – Vol. 13, No. 5. – P. 631–640.
116. Czornyj, L. Transporter hypothesis in pharmacoresistant epilepsies Is it at the central or peripheral level? / L. Czornyj, J. Auzmendi, A. Lazarowski // *Epilepsia Open.* – 2021. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1002/epi4.12537>.
117. Definition of drug-resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies / P. Kwan, A. Arzimanoglou, A. T. Berg [et al.] // *Epilepsia.* – 2010. – Vol. 51, No. 6. – P. 1069–1077.

118. Definitions and risk factors for drug-resistant epilepsy in an adult cohort / A. Denton, L. Thorpe, A. Carter [et al.] // *Front Neurol.* – 2021. – Vol. 12. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.777888>.
119. Demarquay, G. Relationships between migraine and epilepsy: Pathophysiological mechanisms and clinical implications / G. Demarquay, S. Rheims // *Rev Neurol.* – 2021. – Vol. 177, No. 7. – P. 791–800.
120. Depression correlates with quality of life in people with epilepsy independent of the measures used / N. Agrawal, J. S. Bird, T. J. van Oertzen [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2016. – Vol. 62. – P. 246–250.
121. Depression in epilepsy: A systematic review and meta-analysis / K. M. Fiest, J. Dykeman, S. B. Patten [et al.] // *Neurology.* – 2013. – Vol. 80. – P. 590–599.
122. Determinants of health-related quality of life in pharmaco-resistant epilepsy: Results from a large multicenter study of consecutively enrolled patients using validated quantitative assessments / C. Luoni, F. Bisulli, M. P. Canevini [et al.] // *Epilepsia.* – 2011. – Vol. 52 (12). – P. 2181–2191.
123. Determinants of quality of life in patients with drug-resistant epilepsy / B. Silva, H. Canas-Simião, S. Cordeiro [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2019. – Vol. 100, Part A. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106525>.
124. Development and cross-cultural translations of a 31-item Quality of Life in Epilepsy Inventory / J. A. Cramer, K. Perrine, O. Devinsky [et al.] // *Epilepsia.* – 2005. – Vol. 39, No. 1. – P. 81–88.
125. Drug-resistant epilepsy: Drug target hypothesis and beyond the receptors / D. Fonseca-Barriendos, C. L. Frías-Soria, D. Pérez-Pérez [et al.] // *Epilepsia Open.* – 2021. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1002/epi4.12539>.
126. During, M. J. Extracellular hippocampal glutamate and spontaneous seizure in the conscious human brain / M. J. During, D. D. Spencer // *Lancet.* – 1993. – Vol. 341. – P. 1607–1610.
127. Early development of intractable epilepsy in children: a prospective study / A. T. Berg, S. Shinnar, S. R. Levy [et al.] // *Neurology.* – 2001. – Vol. 56, No. 11. – P. 1445–1452.

128. Effects of depression and anxiety on quality of life in five common neurological disorders / J. C. Prisdie, T. T. Sajobi, M. Wang [et al.] // *General Hospital Psychiatry*. – 2018. – Vol. 52. – P. 58–63.
129. Elsharkawy, A. E. Determinants of quality of life in patients with refractory focal epilepsy who were not eligible for surgery or who rejected surgery / A. E. Sharkawy, R. Thorbecke, A. Ebner, T. W. May // *Epilepsy Behav.* – 2012. – Vol. 24. – P. 249–255.
130. Employment among people with epilepsy in Hong Kong / M. H. Chan, W. C. Y. Leung, W. Q. V. Lou [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2021. – Vol. 124. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108329>.
131. Enhancing quality of life among epilepsy surgery patients: Interlinking multiple social and relational determinants / P. Shih, E. Francis-Auton, A. Nikpour [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2020. – Vol. 102. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106721>
132. Epilepsy and quality of life: what does really matter? / M. Tombini, G. Assenza, L. Quintiliani [et al.] // *Neurol Sci.* – 2021. – Vol. 42, No. 9. – P. 3757–3765.
133. Epilepsy surgery trends in the United States, 1990–2008 / D. J. Englot, D. Ouyang, P. A. Garcia [et al.] // *Neurology*. – 2012. – Vol. 78. – P. 1200–1206.
134. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE) / R. S. Fisher, W. van Emde Boas, W. Blume [et al.] // *Epilepsia*. – 2005. – Vol. 46, No. 4. – P. 470–472.
135. Excessive sleepiness and sleep patterns in patients with epilepsy: A case–control study / R. Pizzato, K. Lin, N. Watanabe [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2013. – Vol. 29. – P. 63–66.
136. Expert opinion on the management of Lennox-Gastaut syndrome: Treatment algorithms and practical considerations / J. H. Cross, S. Auvin, M. Falip [et al.] // *Front Neurol.* – 2017. – Vol. 29, No. 5. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00505>.

137. Factors associated with generic and disease-specific quality of life in temporal lobe epilepsy / G. N. Meldolesi, A. Picardi, P. P. Quarato [et al.] // *Epilepsy Res.* – 2006. – Vol. 69. – P. 135–146.
138. Factors associated with patients not proceeding with proposed resective epilepsy surgery / V. Mandge, D. J. Correa, J. McGinley [et al.] // *Seizure.* – 2021. – Vol. 91. – P. 402–408.
139. Fatigue and depression in epilepsy / A. B. Ettinger, D. M. Weisbrot, L. B. Krupp [et al.] // *J Epilepsy.* – 1998. – Vol. 11. – P. 105–109.
140. Fatigue during treatment with antiepileptic drugs: A levetiracetam-specific adverse event? / M. Mula, T. J. van Oertzen, H. R. Cock [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2017. – Vol. 72. – P. 17–21.
141. Fatigue in patients with myasthenia gravis / T. M. Alekseeva, Y. V. Gavrilov, O. A. Kreis [et al.] // *J Neurol.* – 2018. – Vol. 265, No. 10. – P. 2312–2321.
142. Fatigue in survivors of autoimmune encephalitis / L. A. Diza-Ariaz, A. K. Yeshokumar, B. Glassberg [et al.] // *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* – 2021. – Vol. 8. – No. 6. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1212/nxi.0000000000001064>
143. Ferlisi, M. Seizure precipitants (triggering factors) in patients with epilepsy / M. Ferlivi, S. Shorvon // *Epilepsy Behav.* – 2014. – Vol. 33. – P. 101–105.
144. Ferrans, C. E. Conceptual model of health-related quality of life / C. E. Ferrans, J. J. Zerwic, J. E. Wilbur, J. L. Larson // *J Nurs Scholarsh.* – 2005. – Vol. 37, No. 4. – P. 336–342.
145. Focal to bilateral tonic-clonic seizures are associated with widespread network abnormality in temporal lobe epilepsy / N. Sinha, N. Peternell, G. M. Schroeder [et al.] // *Epilepsia.* – 2021. – Vol. 62, No. 3. – P. 729–741.
146. GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group // *Lancet Neurol.* – 2017. – Vol. 16. – P. 877–897.
147. GBD 2016 Epilepsy Collaborators. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study

- 2016 / GBD 2016 Epilepsy Collaborators // *Lancet Neurol.* – 2019. – Vol. 18. – P. 357–375.
148. Giorelli, A. S. Excessive daytime sleepiness and epilepsy: A systematic review / A. S. Giorelli, P. Passos, T. Carnaval, M. de Mota Gomes // *Epilepsy Res Treat.* – 2013. – Режим доступа: <https://www.hindawi.com/journals/ert/2013/629469>.
149. Gomez-Ibañez, A. Clinical phenotypes within non-surgical patients with mesial temporal lobe epilepsy caused by hippocampal sclerosis based on response to antiepileptic drugs / A. Gomez-Ibañez, C. Gasca-Salas, E. Urrestarazu, C. Viteri // *Seizure.* – 2013. – Vol. 22, No. 1. – P. 20–23.
150. Gowers, W. R. Epilepsy and other chronic convulsive diseases: their causes, symptoms, & treatment / W. R. Gowers. – London : J. & A. Churchill, 1881. – 354 p.
151. Halford, J. J. Seizure freedom as an outcome in epilepsy treatment clinical trials / J. J. Halford, J. C. Edwards // *Acta Neurol Scand.* – 2020. – Vol. 142. – No. 2. – P. 91–107.
152. Hamelin, S. Fatigue in epilepsy: A prospective inter-ictal and post-ictal survey / S. Hamelin, P. Kahane, L. Vercueil // *Epilepsy Res.* – 2010. – Vol. 91. – P. 153–160.
153. Heinrich, A. Variability in expression of the human MDR1 drug efflux transporter and genetic variation of the ABCB1 gene: implications for drug-resistant epilepsy / A. Heinrich, X.-B. Zhong, T. P. Rasmussen // *Curr Opin Toxicol.* – 2018. – Vol. 11–12. – P. 35–42.
154. How is quality of life defined and assessed in published research? / D. S. j. Costa, R. Mercieca-Bebber, C. Rutherford [et al.] // *Qual Life Res.* – 2021. – Vol. 30, No. 8. – P. 2109–2121.
155. How many adults with temporal epilepsy have a mild course and do not require epilepsy surgery? / L. Hernández-Ronquillo, S. Buckley, L. D. Ladino [et al.] // *Epileptic Disord.* – 2016. – Vol. 18, No. 2. – P. 137–147.

156. How to measure fatigue in epilepsy? The validation of three scales for clinical use / L. Hernandez-Ronquillo, F. Moien-Afshari, K. Knox [et al.] // *Epilepsy Res.* – 2011. – Vol. 95. – P. 119–129.
157. Identification of patients who will not achieve seizure remission within 5 years on AEDs / D. M. Hughes, L. J. Bonnett, G. Czanner [et al.] // *Neurology.* – 2018. – Vol. 91. – No. 22. – P. e2035–e2044.
158. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology / I. Scheffer, S. Berkovic, G. Capovilla [et al.] // *Epilepsia.* – 2017. – Vol. 58, No. 4. – P. 512–521.
159. Immediate antiepileptic drug treatment, versus placebo, deferred, or no treatment for first unprovoked seizure / M. A. Leone, G. Giussani, S. J. Nevitt [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2021. – Vol. 5, No. 5. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd007144.pub3>
160. Impact of autoimmune comorbidity on fatigue, sleepiness and mood in myasthenia gravis / T. M. Alekseeva, O. A. Kreis, Y. V. Gavrillov [et al.] // *J Neurol.* – 2019. – Vol. 266, No. 8. – P. 2027–2034.
161. In vivo P-glycoprotein function before and after epilepsy surgery / M. Bauer, R. Karch, M. Zeitliger [et al.] // *Neurology.* – 2014. – Vol. 83, No. 15. – P. 1326–1331.
162. Indications and expectations for neuropsychological assessment in epilepsy surgery in children and adults / S. Baxendale, S. J. Wilson, G. A. Baker [et al.] // *Epileptic Disord.* – 2019. – Vol. 21, No. 3. – P. 221–234.
163. Influence of sleep disturbance on quality of life of patients with epilepsy / C. Piperidou, A. Karlovasitou, N. Triantafyllou [et al.] // *Seizure.* – 2008. – Vol. 17. – P. 588–594.
164. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types / R. S. Fisher, J. H. Cross, C. D'Souza [et al.] // *Epilepsia.* – 2017. – Vol. 58, No. 4. – P. 531–542.
165. Jennum, P. Long-term employment, education, and healthcare costs of childhood and adolescent onset of epilepsy / P. Jennum, N. M. M. Debes, R. Ibsen, J. Kjell-

- berg // *Epilepsy Behav.* – 2021. – Vol. 114, Part A. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107256>.
166. Johns, M. W. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale / M. W. Johns // *Sleep.* – 1991. – Vol. 14, No. 6. – P. 540–545.
167. Josephson, C. B. Psychiatric comorbidities in epilepsy / C. B. Josephson, N. Jetté // *Int Rev Psychiatry.* – 2017. – Vol. 29, No. 5. – P. 409–424.
168. Josephson, C. D. The “natural” history of medically treated temporal lobe epilepsy: what can an evidence-based approach tell us? / C. D. Josephson, B. Pohlmann-Eden // *Epilepsy Res Treat.* – 2012. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3420534>.
169. Juvenile myoclonic epilepsy: Long-term prognosis and risk factors / N. Pietrafusa, A. La Neve, L. de Palma [et al.] // *Brain Dev.* – 2021. – Vol. 43, No. 6. – P. 688–697.
170. Karimi, M. Health, health-related quality of life, and quality of life: what is the difference? / M. Karimi, J. Brazier // *Pharmacoeconomics.* – 2016. – Vol. 34, No. 7. – P. 645–679.
171. Kataria, L. Sleep and epilepsy / L. Kataria, B. V. Vaughn // *Sleep Med Clin.* – 2016. – Vol. 11, No. 1. – P. 25–38.
172. Keranen, T. Remission of seizures in untreated epilepsy / T. Keranen, P. J. Riekinen // *BMJ.* – 1993. – Vol. 307. – P. 483.
173. Kluger, B. M. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: Proposal for a unified taxonomy / B. M. Kluger, L. B. Krupp, R. M. Enoka // *Neurology.* – 2013. – Vol. 80, No. 4. – P. 409–416.
174. Krupp, L. B. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus / L. B. Krupp, N. G. LaRocca, J. Muir-Nash, A. D. Steinberg // *Arch Neurol.* – 1989. – Vol. 46. – P. 1121–1123.
175. Kwan, P. Early identification of refractory epilepsy / P. Kwan, M. J. Brodie // *N Engl J Med.* – 2000. – Vol. 342, No. 5. – P. 314–319.
176. Kwon, O.-Y. Fatigue in epilepsy: A systematic review and meta-analysis / O.-Y. Kwon, H. S. Ahn, H. J. Kim // *Seizure.* – 2017. – Vol. 45. – P. 151–159.

- 177.Kwon, O.-Y. Interictal fatigue and its predictors in epilepsy patients: A case-control study / O.-Y. Kwon, S.-P. Park // *Seizure*. – 2016. – Vol. 34. – P. 48–53.
- 178.Langeh, U. A novel approach to refractory epilepsy by targeting Pgp peripherally and centrally: Therapeutic targets and future perspectives / U. Langeh, P. Chawla, G. D. Gupta, S. Singh // *CNS Neurol Disord Drug Targets*. – 2020. – Vol. 19, No. 10. – P. 741–749.
- 179.Lardizabal, D. V. Medical intractability in epilepsy / D. V. Lardizabal // *Textbook of epilepsy surgery* / H. O. Lüders. – London, UK : Informa Healthcare, 2008. – P. 203–206.
- 180.Leite Neves, G. S. M. Fatigue in patients with epilepsy and its association with depression and sleep quality / G. S. M. Leite Neves, M. de Mota Gomes // *Arq Neuropsiquiatr*. – 2013. – Vol. 71, No. 8. – P. 533–536.
- 181.Long-term outcome of mild mesial temporal lobe epilepsy: A prospective longitudinal cohort study / A. Labate, U. Aguglia, G. Triperi [et al.] // *Neurology*. – 2016. – Vol. 86, No. 20. – P. 1904–1910.
- 182.Long-term prognosis of epilepsy, prognostic patterns and drug resistance: a population-based study / G. Giussani, V. Canelli, E. Bianchi [et al.] // *Eur J Neurol*. – 2016. – Vol. 23, No. 7. – P. 1218–1227.
- 183.Long-term prognosis of patients with Lennox–Gastaut syndrome in recent decades / H. J. Kim, H. D. Kim, J. S. Lee [et al.] // *Epilepsy Research*. – 2015. – Vol. 110. – P. 10–19.
- 184.Löscher, W. High seizure frequency prior to antiepileptic treatment is a predictor of pharmaco-resistant epilepsy in a rat model of temporal lobe epilepsy / W. Löscher, C. Brandt // *Epilepsia*. – 2010. – Vol. 51. – No.1. – P. 89–97.
- 185.Lu, E. Systematic literature review of psychiatric comorbidities in adults with epilepsy / E. Lu, N. Pyatka, C. J. Burant, M. Sajatovic // *J Clin Neurol*. – 2021. – Vol. 17, No. 2. – P. 176–186.
- 186.Luciano, A. L. Results of treatment changes in patients with apparently drug-resistant chronic epilepsy / A. L. Luciano, S. D. Shorvon // *Ann Neurol*. – 2007. – Vol. 62. – P. 375–381.

187. Luna-Munguia, H. Effects of high-frequency electrical stimulation and R-verapamil on seizure susceptibility and glutamate and GABA release in a model of phenytoin-resistant seizures / H. Luna-Munguia, S. Orozco-Suarez, L. Rocha // *Neuropharmacology*. – 2011. – Vol. 61. – P. 807–814.
188. Macêdo, P. J. O. M. Insomnia in people with epilepsy: A review of insomnia prevalence, risk factors and associations with epilepsy-related factors / P. J. O. M. Macêdo, P. S. de Oliveira, N. Foldvary-Schaefer, M. de Mota Gomes // *Epilepsy Res.* – 2017. – Vol, 135. – P. 158–167.
189. Medel-Matus, J. S. Factors not considered in the study of drug-resistant epilepsy: Psychiatric comorbidities, age, and gender / J. S. Medel-Matus, S. Oroszco-Suárez, R. Escalante. // *Epilepsia Open.* – 2021. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1002/epi4.12576>
190. Micoulaud-Franchi, J.-A. Evaluating quality of life in epilepsy: The role of screening for adverse drug effects, depression, and anxiety / J.-A. Micoulaud-Franchi, F. Bartolomei, R. Duncan, A. McGonigal // *Epilepsy Behav.* – 2017. – Vol. 75. – P. 18–24.
191. Moloney, P. B. Unanticipated improvement in seizure control in drug-resistant epilepsy – real world observations / P. B. Moloney, D. J. Costello // *Seizure.* – 2021. – Vol. 84. – P. 60–65.
192. Mood, anxiety, and incomplete seizure control affect quality of life after epilepsy surgery / H. Hamid, K. Blackmon, X. Cong [et al.] // *Neurology* . – 2014. – Vol. 82. – P. 887–894.
193. Moura, L. M. V. R. Implementation of quality measures and patient-reported outcomes in an epilepsy clinic / L. M. V. R. Moura, B. Magliocco, J. P. Ney [et al.] // *Neurology*. – 2019. – Vol. 93, No. 22. – P. e2032–e2041.
194. Munger Clary, H. Prognosis of intractable epilepsy: Is long-term seizure freedom possible with medical management? / H. Munger Clary, H. Choi // *Curr Neurol Neurosci Rep.* – 2011. – Vol. 11. – P. 409–417.

195. Neligan, A. How refractory is refractory epilepsy? Patterns of relapse and remission in people with refractory epilepsy / A. Neligan, G. S. Bell, J. W. Sander, S. D. Shorvon // *Epilepsy Res.* – 2011. – Vol. 96, No. 3. – P. 225–230.
196. Nova Scotia pediatric epilepsy study / P. Camfield, C. Camfield // *Prognosis of Epilepsy* / P. Jallon, A. Berg, O. Dulac [et al.]. – Montrouge, France : John Libbey, Eurotext, 2003. – P. 113–126.
197. O’Donohue, M. F. The National Hospital Seizure Severity Scale: a further development of the Chalfont Seizure Severity Scale / M. F. O’Donohue, J. S. Duncan, J. W. Sander // *Epilepsia.* – 1996. – Vol. 37, No. 6. – P. 563–571.
198. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology / R. S. Fisher, J. H. Cross, J. A. French [et al.] // *Epilepsia.* – 2017. – Vol. 58, No. 4. – P. 522–530.
199. Outcome measurement after vagal nerve stimulation therapy: Proposal of a new classification / J. C. McHugh, H. W. Singh, J. Phillips [et al.] // *Epilepsia.* – 2007. – Vol. 48. – No. 2. – P. 375–378.
200. Patient-reported outcome (PRO) measure based algorithm for clinical decision support in epilepsy outpatient follow-up: a test-retest reliability / L. M. V. Schougaard, A. de Thurah, D. H. Christiansen [et al.] // *BMJ Open.* – 2018. – Vol. 8, No. 7. – Режим доступа: <https://bmjopen.bmj.com/content/8/7/e021337>.
201. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy / M. J. Brodie, S. J. E. Barry, G. A. Vamagous [et al.] // *Neurology.* – 2012. – Vol. 78. – P. 1548–1554.
202. Pérez-Pérez, D. Drug-resistant epilepsy: From multiple hypotheses to an integral explanation using preclinical resources / D. Pérez-Pérez, C. L. Frías-Soria, L. Rocha // *Epilepsy Behav.* – 2021. – Vol. 121. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.07.031>.
203. P-glycoprotein overactivity in epileptogenic developmental lesions measured in vivo using (R)-[<sup>11</sup>C]verapamil PET / M. Ilyas-Feldmann, M.-C. Asselin, S. Wang [et al.] // *Epilepsia.* – 2020. – Vol. 61, No. 7. – P. 1472–1480.

204. Pohlen, M. S. Pharmacoresistance with newer anti-epileptic drugs in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis / M. S. Pohlen, J. Jin, R. S. Tobias, A. Maneshwari // *Epilepsy Res.* – 2017. – Vol. 137. – P. 56–60.
205. Predictive coding: A contemporary view on the burden of normality and forced normalization in individuals undergoing epilepsy surgery / S. Mehmood, C. Dale, M. Parry [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2017. – Vol. 75. – P. 110–113.
206. Predictors of meaningful improvement in quality of life after temporal lobe epilepsy surgery: A prospective study / C. Pauli, M. L. Schwarzbald, A. P. Diaz [et al.] // *Epilepsia.* – 2017. – Vol. 58, No. 5. – P. 755–763.
207. Predictors of pharmaco-resistant epilepsy / N. Hitiris, R. Mohanraj, J. Norrie [et al.] // *Epilepsy Res.* – 2007. – Vol. 75, No. 2–3. – P. 192–196.
208. Promoting faster pathways to surgery: a clinical audit of patients with refractory epilepsy / V. Mumford, F. Rapport, P. Shih [et al.] // *BMC Neurol.* – 2019. – Vol. 19, No. 1. – P. 29.
209. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery / H. G. Wieser, W. T. Blume, D. [et al.] // *Epilepsia.* – 2001. – Vol. 42, No. 1. – P. 282–286.
210. Protein expression of P-glycoprotein in neocortex from patients with frontal lobe epilepsy / D. Fonseca-Barriendos, D. Pérez-Pérez, M. Fuentes-Mejía [et al.] // *Epilepsy Res.* – 2022. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2022.106892>.
211. Psychiatric disorders, depression and quality of life in patients with psychogenic non-epileptic seizures and drug resistant epilepsy living in Argentina / L. Scévola, C. Wolfzun, M. Sarudiansky [et al.] // *Seizure.* – 2021. – Vol. 92. – P. 174–181.
212. Psychiatric symptoms are the strongest predictors of quality of life in patients with drug-resistant epilepsy or psychogenic nonepileptic seizures / B. Johnstone, C. B. Malpas, D. Velakoulis [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2021. – Vol. 117. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.107861>.
213. Puri, I. Quality of life and its determinants in adult drug refractory epilepsy patients who were not candidates for epilepsy surgery: A correlational study / I. Puri,

- D. Dash, M. V. Padma, M. Tripathi // *J Epilepsy Res.* – 2018. – Vol. 8, No. 2. – P. 81–86.
214. Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicentre study / F. G. Gilliam, J. J. Barry, B. P. Hermann [et al.] // *The Lancet Neurology.* – 2006. – Vol. 5, No. 5. – P. 399–405.
215. Rashid, H. Point prevalence of depression in persons with active epilepsy and impact of methodological moderators: A systematic review and meta-analysis / H. Rashid, A. D. Upadhyay, R. M. Pandey, J. Katyal // *Epilepsy Behav.* – 2021. – Vol. 125. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108394>.
216. Reappraisal of polytherapy in epilepsy: a critical review of drug load and adverse effects / C. L. P. Deckers, Y. A. Hekster, A. Keyser [et al.] // *Epilepsia.* – 1997. – Vol. 38, No. 5. – P. 570–575.
217. Relationship between ABCB1 3435TT genotype and antiepileptic drugs resistance in epilepsy: updated systematic review and meta-analysis / M. Chouchi, W. Kaabachi, H. Klaa [et al.] // *BMC Neurol.* – 2017. – Vol. 17, No. 1. – P. 32.
218. Remission and relapse in a drug-resistant epilepsy / B. Callaghan, M. Schlesinger, W. Rodemer [et al.] // *Epilepsia.* – 2011. – Vol. 52, No. 3. – P. 619–626.
219. Risk factors for drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis / W. Xue-Ping, W. Hai-Jiao, Z. Li-Na [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2019. – Vol. 98, No. 30. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000016402>.
220. Risk factors for fatigue in patients with epilepsy / S. Yan, Y. Wu, Y. Deng [et al.] // *J Clin Neurosci.* – 2016. – Vol. 33. – P. 134–137.
221. Rogawski, M. A. Intrinsic severity as a determinant of antiepileptic drug refractoriness / M. A. Rogawski, M. R. Johnson // *Epilepsy Curr.* – 2008. – Vol. 8, No. 5. – P. 127–130.
222. Rogawski, M. A. The intrinsic severity hypothesis of pharmacoresistance to antiepileptic drugs / M. A. Rogawski // *Epilepsia.* – 2013. – Vol. 54, Suppl 2. – P. 33–40.

223. Ronen, G. M. Patient-reported quality of life and biopsychosocial health outcomes in pediatric epilepsy: An update for healthcare providers / *Epilepsy Behav.* – 2018. – Vol. 86. – P. 19–24.
224. Roy, P. L. Risk factors associated with drug resistant focal epilepsy in adults: A case control study / P. L. Roy, L. Hernandez Ronquillo, L. D. Ladino, J. F. Tellez-Zenteno // *Seizure.* – 2019. – Vol. 73. – P. 46–50.
225. Saadi, A. Quality of life in epilepsy—31 inventory (QOLIE-31) scores: A global comparison / A. Saadi, B. Patenaude, F. J. Mateen // *Epilepsy Behav.* – 2016. – Vol. 65. – P. 13–17.
226. Santana-Gomez, C. E. Drug-resistant epilepsy and the hypothesis of intrinsic severity: What about the high-frequency oscillations? / C. E. Santana Gomez, J. Engel Jr., R. Staba // *Epilepsia Open.* – 2021. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1002/epi4.12565>.
227. Schmidt, D. Evidence-based review on the natural history of epilepsies / D. Schmidt, M. Sillanpää // *Curr Opin Neurol.* – 2012. – Vol. 25. – P. 159–163.
228. Scott, A. J. Anxiety and depressive disorders in people with epilepsy / A. J. Scott, L. Sharpe, C. Hunt, M. Gandy // *Epilepsia.* – 2017. – Vol. 58, No. 6. – P. 973–982.
229. Scott-Lennox, J. Reliability, validity and responsiveness of a revised scoring system for the Liverpool Seizure Severity Scale / J. Scott-Lennox, L. Bryant-Comstock, R. Lennox, G. A. Baker // *Epilepsy Res.* – 2001. – Vol. 44, No. 1. – P. 53–63.
230. Seizure remission in adults with long-standing intractable epilepsy / H. Choi, G. A. Heiman, H. Munger Clary [et al.] // *Epilepsy Res.* – 2011. – Vol. 93. – P. 115–119.
231. Self-rated and assessed cognitive functions in epilepsy: impact on quality of life / A. R. Giovagnoli, A. Parente, A. Tarallo [et al.] // *Epilepsy Res.* – 2014. – Vol. 108, No. 8. – P. 1461–1468.
232. Serafini, R. How much can medical management alone improve the outcome of adult drug-resistant epilepsy? An exploratory study on possibilities and limitations

- of combining multiple therapeutic actions / R. Serafini // *Epilepsy Behav.* – 2021. – Vol. 122. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108065>.
233. Sex differences in factors associated with daytime sleepiness and insomnia symptoms in persons with epilepsy / S. Jo, H. J. Kim, H.-W. Kim [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2020. – Vol. 104, Part A. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.106919>.
234. Siarava, E. Depression and quality of life in patients with epilepsy in Northern Greece / E. Siarava, T. Hyphantis, A. H. Katsanos // *Seizure.* – 2019. – Vol. 66. – P. 93–98.
235. Significance of MDR1 gene C3435T polymorphism in predicting childhood refractory epilepsy / R. J. Lv, X. Q. Shao, T. Cui [et al.] // *Epilepsy Res.* – 2017. – Vol. 132. – P. 21–28.
236. Sillanpää, M. Early seizure frequency and aetiology predict long-term medical outcome in childhood-onset epilepsy / M. Sillanpää, D. Schmidt // *Brain.* – 2009. – Vol. 129. – P. 617–624.
237. Sillanpää, M. Natural history of treated childhood-onset epilepsy: prospective, long-term population-based study / M. Sillanpää, D. Schmidt // *Brain.* – 2006. – Vol. 132, Pt 4. – P. 989–998.
238. Sleep-wake habits and disorders in a series of 100 adult epilepsy patients – A prospective study / R. Khatami, D. Zutter, A. Siegel [et al.] // *Seizure.* – 2006. – Vol. 15, No. 5. – P. 299–306.
239. Spencer, S. S. Neural networks in human epilepsy: evidence of and implications for treatment / S. S. Spencer // *Epilepsia.* – 2002. – Vol. 43. – No. 3. – P. 219–227.
240. Steiger, B. K. Why epilepsy challenges social life / B. K. Steiger, H. Jokeit // *Seizure.* – 2017. – Vol. 44. – P. 194–198.
241. Steinbrenner, M. Referral to evaluation for epilepsy surgery: Reluctance by epileptologists and patients / M. Steinbrenner, A. B. Kowski, M. Holtkamp // *Epilepsia.* – 2019. – Vol. 60, No. 2. – P. 211–219.

242. Subjective sleep disturbance in patients with partial epilepsy: a questionnaire-based study on prevalence and impact on quality of life / A. de Weerd, S. de Haas, A. Otte [et al.] // *Epilepsia*. – 2004. – Vol. 45, No. 11. – P. 1397–1404.
243. Surgery for epilepsy / S. West, S. J. Nevitt, J. Cotton [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2019. – Vol. 25, No. 6. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010541.pub3>
244. Tedrus, G. M. A. S. Perception of seizure severity and bothersome in refractory focal epilepsy / G. M. A. S. Tedrus, M. N. Augusto, H. P. B. Bonolo // *Rev Neurol*. – 2021. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2021.10.005>.
245. Teneralli, R. E. Individuals who develop drug-resistant epilepsy within a year after initial diagnosis have higher burden of mental and physical diseases one-year prior to epilepsy diagnosis as compared to those whose seizures were controlled during the same interval / R. E. Teneralli, M. S. Cepeda, D. M. Kern, G. P. Novak // *Epilepsy Behav*. – 2021. – Vol. 123. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108243>.
246. The characteristics of epilepsy in a largely untreated population in rural Ecuador / M. Placencia, J. W. Sander, M. Roman [et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 1994. – Vol. 57. – P. 320–325.
247. The development of a seizure severity scale as an outcome measure in epilepsy / G. A. Baker, D. F. Smith, M. Dewey [et al.] // *Epilepsy Res*. – 1991. – Vol. 8, No. 3. – P. 245–251.
248. The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis / L. Kalilami, X. Sun, B. Pelgrims [et al.] // *Epilepsia*. – 2018. – Vol. 59, No. 12. – P. 2179–2193.
249. The epileptogenic zone: general principles / H. O. Lüders, I. Najm, D. Nair [et al.] // *Epileptic Disord*. – 2006. – Vol. 8, Suppl 2. – P. S1–S9.
250. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis / J. D. Fisk, A. Pontefract, P. G. Ritvo [et al.] // *Can J Neurol Sci*. – 1994. – Vol. 21. – P. 9–14.
251. The impact of seizure frequency on quality of life in patients with Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome / S. Auvin, V. Damera, M. Martin [et al.] //

- Epilepsy Behav. – 2021. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108239>.
252. The Multicenter Epilepsy Surgery Study: recruitment and selection for surgery / A. T. Berg, B. G. Vickrey, J. Langfitt [et al.] // *Epilepsia*. – 2003. – Vol. 44. – P. 1425–1433.
253. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research / D. J. Buysse, C. F. Reynolds 3rd, T. H. Monk [et al.] // *Psychiatry Res.* – 1989. – Vol. 28, No. 2. – P. 193–213.
254. The prevalence and treatment gap in epilepsy in China: an ILAE/IBE/WHO study / W. Z. Wang, J. Z. Wu, D. S. Wang [et al.] // *Neurology*. – 2003. – Vol. 60. – P. 1544–1545.
255. The role of EEG in the classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neuropsychology Task Force (Part 1) / M. Koutroumanidis, A. Arzimanoglou, R. Caraballo [et al.] // *Epileptic Disord.* – 2017. – Vol. 19, No. 3. – P. 233–298.
256. Understanding the challenge of comparative effectiveness research in focal epilepsy: A review of network meta-analyses and real-world evidence on antiepileptic drugs / S. Thieffry, P. Klein, M. Baulac [et al.] // *Epilepsia*. – 2020. – Vol. 61. – P. 595–609.
257. Underutilization of epilepsy surgery: Part I: A scoping review of barriers / D. Samanta, A. P. Ostendorf, E. Willis [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2021. – Vol. 117. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.107837>.
258. Validation of the Russian version of the Fatigue Impact Scale and Fatigue Severity Scale in multiple sclerosis patients / Y. V. Gavrilov, G. G. Shkilnyuk, P. O. Valko [et al.] // *Acta Neurol Scand.* – 2018. – Vol. 138, No. 5. – P. 408–416.
259. Vendrame, M. Insomnia and epilepsy: a questionnaire-based study / M. Vendrame, B. Yang, S. Jackson, S. H. Auerbach // *J Clin Sleep Med.* – 2013. – Vol. 9, No. 2. – P. 141–146.
260. Wilson, I. B. Linking clinical variables with health-related quality of life / I. B. Wilson, P. D. Cleary // *JAMA*. – 1995. – Vol. 273, No. 1. – P. 59–65.

261. Winslow, J. Longitudinal trajectory of quality of life and psychological outcomes following epilepsy surgery / J. Winslow, B. Hu, G. Tesar, L. Jehi // *Epilepsy Behav.* – 2020. – Vol. 111. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107283>
262. Xia, L. Initial response to antiepileptic drugs in patients with newly diagnosed epilepsy as a predictor of long-term outcome / L. Xia, S. Ou, S. Pan // *Front Neurol.* – 2017. – Vol. 8. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00658>.
263. Zieliński, J. J. Epileptics not in treatment / J. J. Zieliński // *Epilepsia.* – 1974. – Vol. 15. – P. 203–210.
264. Zigmond, A. S. The Hospital Anxiety and Depression Scale / A. S. Zigmond, R. P. Snaith // *Acta Psychiatrica Scandinavica.* – 1983. – Vol. 67, No. 6. – P. 361–370.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А (СПРАВОЧНОЕ)

## ОПРОСНИК «КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ЭПИЛЕПСИЕЙ – 31»

**Инструкция:**

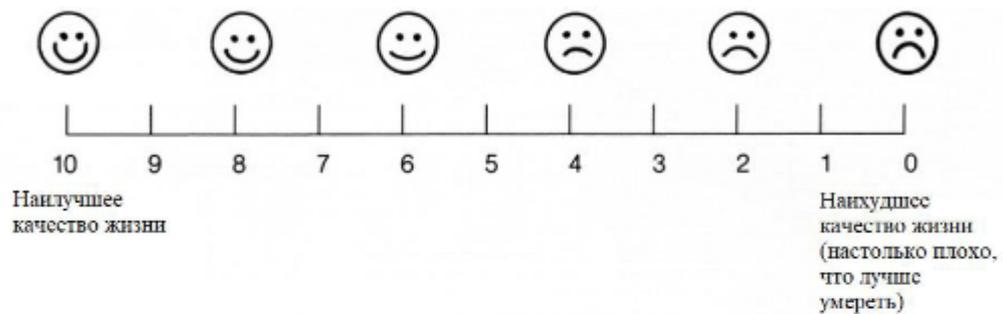
Эта анкета посвящена вашему здоровью и повседневным занятиям. Пожалуйста, **ответьте на все вопросы**, обведя соответствующую цифру.

Если вы не знаете, как ответить на тот или иной вопрос, выберите наиболее подходящий ответ и прокомментируйте его на полях.

Вы также можете попросить окружающих помочь с заполнением анкеты, если испытываете проблемы с чтением вопросов и выбором ответа.

1. Как бы вы оценили качество своей жизни в целом?

(обведите одну цифру на шкале)



*Следующие вопросы посвящены тому, как вы себя чувствовали и с какими проблемами сталкивались за последние четыре недели. На каждый вопрос выберите, пожалуйста, по одному варианту ответа, лучше всего описывающему ваши ощущения.*

**Как много времени за последние четыре недели...**

(Обведите по одной цифре в каждой строке)

	Постоянно	Почти постоянно	Большую часть времени	Небольшую часть времени	Немного времени	Совсем нисколько
2. Вы были полны бодрости?	1	2	3	4	5	6
3. Вы сильно нервничали?	1	2	3	4	5	6
4. Вы были настолько подавлены, что ничто не могло вас развеселить?	1	2	3	4	5	6
5. Вы чувствовали спокойствие и умиротворённость?	1	2	3	4	5	6

6. У вас было много энергии?	1	2	3	4	5	6
7. Вы чувствовали уныние и грусть?	1	2	3	4	5	6
8. Вы чувствовали измученным (-ой)?	1	2	3	4	5	6
9. Вы чувствовали себя счастливым человеком?	1	2	3	4	5	6
10. Вы чувствовали усталость?	1	2	3	4	5	6
11. Вы испытывали беспокойство по поводу очередного приступа?	1	2	3	4	5	6
12. Вы испытывали трудности с решением проблем (например, при планировании дел, принятии решений, обучении)?	1	2	3	4	5	6
13. Ваше состояние здоровья ограничивало вашу социальную активность (например, общение с друзьями и близкими родственниками)?	1	2	3	4	5	6

14. Как вы оцениваете качество своей жизни за последние четыре недели (другими словами, как у вас дела)? Обведите одну из цифр справа от лестницы.

Очень хорошо:  
лучше и быть не могло 1

Очень неплохо 2

Хорошего и плохого  
поровну 3

Довольно плохо 4

Очень плохо: хуже быть  
не может 5

Copyright © Trustees of Dartmouth College

Следующий вопрос – о состоянии вашей памяти. Обведите одну цифру.

	Да, очень существенные	Да, в той или иной степени	Очень небольшие	Совсем нет
15. Испытывали ли вы за последние 4 недели проблемы с памятью?	1	2	3	4

Как часто за последние четыре недели у вас были проблемы с запоминанием или как часто эти проблемы мешали вам в работе и повседневной жизни? Обведите одну цифру.

	Постоянно	Почти постоянно	Большую часть времени	Небольшую часть времени	Немного времени	Совсем нисколько
16. Проблемы с запоминанием того, что говорят вам окружающие	1	2	3	4	5	6

Следующие вопросы посвящены проблемам с концентрацией внимания (сосредоточенностью). Как часто за последние четыре недели у вас были проблемы с концентрацией или как часто эти проблемы мешали вам в работе и повседневной жизни? Обведите одну цифру.

	Постоянно	Почти постоянно	Большую часть времени	Небольшую часть времени	Немного времени	Совсем нисколько
17. Проблемы с концентрацией внимания при чтении	1	2	3	4	5	6
18. Проблемы с концентрированием на каком-то одном занятии, а не на нескольких сразу	1	2	3	4	5	6

Следующие вопросы посвящены проблемам, связанными с некоторыми видами деятельности. Насколько сильно за последние четыре недели эпилепсия или противосудорожные препараты вам мешали? Обведите одну цифру для каждого вида занятий.

	Очень сильно	Сильно	Немного	Почти не мешали	Совсем не мешали
19. Свободное время (хобби, прогулки по городу и т. д.)	1	2	3	4	5
20. Вождение автомобиля	1	2	3	4	5

Следующие вопросы посвящены тому, что вы испытываете в связи приступами.

	Очень боюсь	Боюсь в той или иной степени	Не очень боюсь	Совсем не боюсь
21. Насколько сильно вы боитесь, что в следующем месяце у вас произойдет очередной приступ?	1	2	3	4

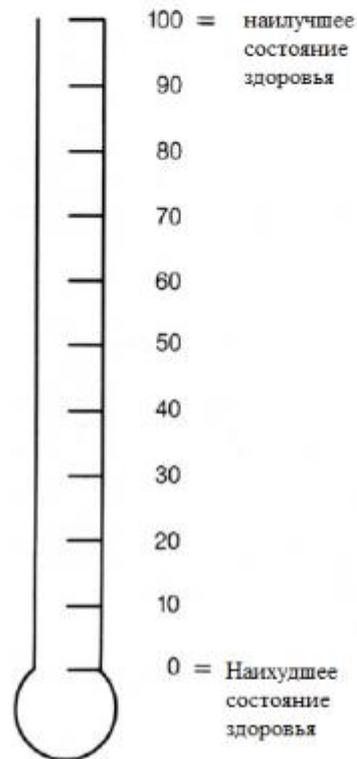
	Очень беспокоит	Иногда беспокоит	Совсем не беспокоит
22. Беспокоит ли вас то, что во время приступа вы можете получить травму?	1	2	3

	Очень беспокоит	Беспокоит довольно сильно	Не очень беспокоит	Совсем не беспокоит
23. Насколько сильно вас беспокоит чувство стыда или другие проблемы в общении с окружающими, к которым может привести приступ в течение следующего месяца?	1	2	3	4
24. Насколько сильно вас беспокоит, что лекарства, которые вы принимаете, могут быть для вас вредными, если долго их принимать?	1	2	3	4

Насколько сильно вас беспокоят эти проблемы? Обведите одну цифру для каждой из перечисленных проблем по шкале от 1 до 5, где 1 – «совсем не беспокоит», а 5 – «очень беспокоит».

	Совсем не беспокоили	1	2	3	4	Очень сильно беспокоили
25. Приступы	1	2	3	4	5	
26. Проблемы с памятью	1	2	3	4	5	
27. Ограничения по работе	1	2	3	4	5	
28. Ограничения в общении	1	2	3	4	5	
29. Влияние противосудорожных лекарств на физическое здоровье	1	2	3	4	5	
30. Влияние противосудорожных лекарств на психическое здоровье	1	2	3	4	5	

31. Как вы считаете, насколько хорошее или плохое у вас здоровье? На нарисованной ниже шкале термометра лучшее состояние здоровья, которое можно себе представить, соответствует 100, а худшее – 0. Укажите, как вы оцениваете состояние своего здоровья, обведя одно число на шкале. При ответе на этот вопрос, пожалуйста, рассматривайте эпилепсию как часть состояния здоровья.



## ПРИЛОЖЕНИЕ Б (СПРАВОЧНОЕ).

ЛИВЕРПУЛЬСКАЯ ШКАЛА ТЯЖЕСТИ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРИСТУПОВ  
(ВЕРСИЯ 2.0)

## Ливерпульская шкала тяжести приступов (LSSS 2.0)

Заполните этот опросник, имея в виду *наиболее тяжёлые* приступы за последние 4 недели.

Сколько эпилептических приступов у вас произошло за последние 4 недели?

\_\_\_\_\_ приступов.

*Примечание:* если у вас не было ни одного приступа за последние 4 недели, впишите «0» и не заполняйте оставшуюся часть опросника. Если вы не помните точное количество приступов, укажите примерное число, исходя из обычного количества приступов в день или в неделю.

Ответьте на вопросы, имея в виду **наиболее тяжёлый приступ за последние 4 недели. Обведите по одному ответу в каждой строчке.**

Мне кажется, наиболее тяжёлые приступы в основном были:	0. Очень тяжёлыми	1. Тяжёлыми	2. Лёгкими	3. Очень лёгкими		
*Обычно я теряю сознание:	1. Менее чем на 1 минуту	2. На 1-2 минуты	3. На 3-5 минут	3. Дольше, чем на 5 минут	0. Я никогда не теряю сознание	
Во время наиболее тяжёлых приступов я причмокиваю, беспокоюсь или странно себя веду:	0. Всегда	1. Обычно	2. Иногда	3. Никогда		
После наиболее тяжёлых приступов:	0. Моё сознание сильно затуманено	1. Моё сознание немого затуманено	2. Моё сознание слегка затуманено	3. Моё сознание не затуманено		
*После наиболее тяжёлых приступов сознание затуманено:	1. Менее чем на 1 минуту	2. На 1-5 минут	3. От 6 минут до 1 часа	4. На 1-2 часа	5. Дольше чем на 2 часа	0. Не затуманивается

Во время наиболее тяжёлых приступов:	0. Я всегда падаю на землю	1. Я обычно падаю на землю	2. Я иногда падаю на землю	3. Я никогда не падаю на землю	
После наиболее тяжёлых приступов:	0. У меня всегда болит голова	1. У меня обычно болит голова	2. У меня иногда болит голова	3. У меня никогда не болит голова	
После наиболее тяжёлых приступов:	0. Я всегда испытываю сонливость	1. Я обычно испытываю сонливость	2. Я иногда испытываю сонливость	3. Я никогда не испытываю сонливость	
При наиболее тяжёлых приступах:	0. У меня всегда бывает непроизвольное мочеиспускание	1. У меня обычно бывает непроизвольное мочеиспускание	2. У меня иногда бывает непроизвольное мочеиспускание	3. У меня никогда не бывает непроизвольного мочеиспускания	
При наиболее тяжёлых приступах:	0. Я всегда прикусываю язык	1. Я обычно прикусываю язык	2. Я иногда прикусываю язык	3. Я никогда не прикусываю язык	
При наиболее тяжёлых приступах:	0. Я всегда получаю травмы (помимо прикуса языка)	1. Я обычно получаю травмы (помимо прикуса языка)	2. Я иногда получаю травмы (помимо прикуса языка)	3. Я никогда не получаю травмы (помимо прикуса языка)	
*После наиболее тяжёлого приступа я возвращаюсь к своим делам в течение:	0. Менее 1 минуты	1. 1-5 минут	2. От 6 минут до 1 час	3. 1-2 часов	4. Более 2 часов

ПРИЛОЖЕНИЕ В (СПРАВОЧНОЕ).  
ОПРОСНИК ДЕПРЕССИИ ПРИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ДЛЯ  
ПАЦИЕНТОВ С ЭПИЛЕПСИЕЙ

Дата заполнения \_\_\_\_\_

Пожалуйста, на каждое утверждение выберите по одному варианту ответа, лучше всего описывающему ваше состояние в течение *последних двух недель, включая сегодняшний день*.

	Всегда или часто	Время от времени	Иногда	Никогда
Всё очень тяжело	4	3	2	1
Я всё делаю не так	4	3	2	1
Чувствую себя виноватым (ой)	4	3	2	1
Лучше бы я умер(ла)	4	3	2	1
Я разочарован(а)	4	3	2	1
Мне трудно получать удовольствие	4	3	2	1

**ПРИЛОЖЕНИЕ Г (СПРАВОЧНОЕ).**  
**ГОСПИТАЛЬНАЯ ШКАЛА ТРЕВОГИ И ДЕПРЕССИИ**

Дата: \_\_\_\_\_ №

Возраст (лет) \_\_\_\_\_ Пол: Ж  М  Вес (кг) \_\_\_\_\_ Рост (см) \_\_\_\_\_

Образование: среднее  неполное высшее  высшее

Профессия \_\_\_\_\_

Семейное положение холост  замужем/женат  в разводе

### Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)

#### Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Вопросы, касающиеся Вашего психического состояния.

Известно, что физическая болезнь и душевное состояние тесно связаны между собой. Нижеприведённые вопросы ориентированы исключительно на Ваше душевное состояние в течение последней недели. Пожалуйста, ответьте на все вопросы и выбирайте только один ответ на каждый вопрос. Не обдумывайте долго ответы на вопросы – давайте тот ответ, который приходит в голову первым.

1. Я испытываю напряжение или раздражительность

- почти всё время  
 часто  
 время от времени/иногда  
 никогда

2. Я делаю всё медленно, чувствую себя заторможенным

- почти всегда  
 очень часто  
 иногда  
 никогда

3. Я в состоянии радоваться чему-то точно так же, как и раньше

- определённо, это так  
 не совсем так  
 только в малой степени  
 это совсем не так

4. Иногда я испытываю страх в области желудка

- почти никогда  
 иногда  
 довольно часто  
 очень часто

5. Я испытываю страх, у меня предчувствие, что может случиться что-то ужасное

- да, очень сильно
- да, но не очень сильно
- немного, но меня это не беспокоит
- это совсем не так

7. Я в состоянии смеяться и видеть в том или ином событии смешное

- да, также, как и раньше
- не всегда это так
- намного меньше, чем раньше
- это совсем не так

9. У меня в голове крутятся беспокойные мысли

- большую часть времени
- довольно часто
- время от времени, но не часто
- очень редко/никогда

11. Я чувствую себя счастливым

- никогда
- редко
- иногда
- большую часть времени

13. Я в состоянии спокойно сесть и расслабиться

- да, конечно
- обычно это так
- не очень часто
- это совсем не так

6. Я потерял/а интерес к тому, как я выгляжу и не слежу за своей внешностью

- определённо, это так
- я не уделяю этому столько времени, сколько нужно
- наверное, я уделяю этому слишком мало времени
- я слежу за своей внешностью так же, как и раньше

8. Я испытываю неуверенность, мне необходимо постоянно двигаться

- да, очень сильно
- довольно сильно
- не очень сильно
- это совсем не так

10. Я смотрю в будущее с радостью

- определённо это так
- скорее меньше, чем раньше
- намного меньше, чем раньше
- едва ли/это совсем не так

12. У меня внезапно возникает паника

- очень часто
- довольно часто
- не очень часто
- никогда

14. Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепередачи

- часто
- иногда
- скорее редко
- очень редко



## ПРИЛОЖЕНИЕ Е (СПРАВОЧНОЕ).

### ШКАЛА ВЛИЯНИЯ УСТАЛОСТИ

Возраст (лет) \_\_\_\_\_ Пол: Ж  М  Профессия \_\_\_\_\_

Образование: среднее  неполное высшее  высшее

№ 

Семейное положение: холост  замужем/женат  в разводе

#### Шкала влияния усталости (FIS)

Fatigue Impact Scale (FIS)

С помощью нижеприведённых вопросов мы хотели бы выяснить, насколько сильно усталость влияет на Вас в течение последнего месяца, включая сегодняшний день. Прочитайте внимательно каждое утверждение и отметьте крестиком только один ответ.

№	симптомы	никогда	редко	иногда	часто	всегда
1	У меня снижена умственная работоспособность	<input type="checkbox"/>				
2	У меня ощущение, что я стал/а более изолирован/а от социальных контактов	<input type="checkbox"/>				
3	Я вынужден/а уменьшить нагрузку на работе/другие обязанности	<input type="checkbox"/>				
4	Я стал/а более капризным/ой	<input type="checkbox"/>				
5	Мне сложно сосредоточиться в течение длительного времени	<input type="checkbox"/>				
6	У меня чувство, что я не могу ясно мыслить	<input type="checkbox"/>				
7	Я работаю менее эффективно (как в своей квартире, так и за её пределами)	<input type="checkbox"/>				
8	Приходится больше полагаться на других	<input type="checkbox"/>				
9	Мне сложно строить планы на будущее, так как усталость может помешать это осуществить	<input type="checkbox"/>				
10	Мои движения стали более неуклюжими и несогласованными	<input type="checkbox"/>				
11	Я стал/а забывчивым/ой	<input type="checkbox"/>				
12	Я стал/а более раздражительным/ой и быстро выхожу из себя	<input type="checkbox"/>				
13	Я вынужден/а более осторожно распределять физическую нагрузку	<input type="checkbox"/>				
14	Я стал/а неохотно участвовать в деятельности, требующей физической нагрузки	<input type="checkbox"/>				
15	Я стал/а неохотно принимать участие в общественной деятельности	<input type="checkbox"/>				
16	Требуются невероятные усилия, чтобы выйти из дома	<input type="checkbox"/>				
17	Мне стало трудно выдержать физическую нагрузку в течение длительного времени	<input type="checkbox"/>				
18	Мне трудно принимать решения	<input type="checkbox"/>				

19	У меня мало социальных контактов за пределами собственного дома	<input type="checkbox"/>				
20	Повседневные дела меня утомляют	<input type="checkbox"/>				
21	Я стал неохотно делать то, что требует обдумывания	<input type="checkbox"/>				
22	Я избегаю обременительных ситуаций	<input type="checkbox"/>				
23	У меня мышечная слабость	<input type="checkbox"/>				
24	Моё физическое самочувствие ухудшилось	<input type="checkbox"/>				
25	Мне трудно обходиться с чем-то новым	<input type="checkbox"/>				
26	Мне стало трудно завершать дела, требующие обдумывания	<input type="checkbox"/>				
27	Я чувствую себя не в состоянии удовлетворять запросам окружающих	<input type="checkbox"/>				
28	Мне стало труднее обеспечить финансовую поддержку для себя и своей семьи	<input type="checkbox"/>				
29	У меня снизилась сексуальная активность	<input type="checkbox"/>				
30	Мне трудно сосредоточиться при выполнении какой-либо работы	<input type="checkbox"/>				
31	Я стал/а хуже выполнять работу, требующей физической нагрузки	<input type="checkbox"/>				
32	Меня беспокоит, как другие оценивают мой внешний вид	<input type="checkbox"/>				
33	Мне стало труднее справляться с эмоциональной сферой жизни	<input type="checkbox"/>				
34	У меня ощущение, что я медленно думаю	<input type="checkbox"/>				
35	Мне трудно сосредоточиться	<input type="checkbox"/>				
36	Мне сложно полноценно участвовать в семейных мероприятиях	<input type="checkbox"/>				
37	Я вынужден ограничить свою физическую активность	<input type="checkbox"/>				
38	Мне требуются более частые или длительные периоды покоя/отдыха	<input type="checkbox"/>				
39	Я не в состоянии обеспечить свою семью эмоциональной поддержкой, как хотелось бы	<input type="checkbox"/>				
40	Незначительные трудности кажутся серьезными проблемами	<input type="checkbox"/>				

Оценка результатов: очень часто=4, часто=3, иногда=2, редко=1, никогда=0

Когнитивная функция: вопросы 1, 5, 6, 11, 18, 21, 26, 30, 34, 35 (0-40 баллов)

Физическое состояние: вопросы 10, 13, 14, 17, 23, 24, 31, 32, 37, 38 (0-40 баллов)

Психосоциальное состояние: вопросы 2, 3, 4, 7, 8, 9, 12, 15, 16, 19, 20, 22, 25, 27, 28, 29, 33, 36, 39, 40 (0-80 баллов)

Общий балл: все вопросы (0-160 баллов)

ПРИЛОЖЕНИЕ Ж (СПРАВОЧНОЕ).  
ЭПВОРТСКАЯ ШКАЛА СОНЛИВОСТИ

Как часто случается с Вами, что Вы задремали или уснули в нижеприведенных ситуациях?  
Если Вы никогда не были в подобной ситуации, пожалуйста, представьте себе, как быстро  
Вы задремали или уснули бы в данных обстоятельствах.

	никогда	редко	иногда	часто
Читая (сидя)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Смотря телевизор	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Спокойно сидя в общественном месте (театр или встреча)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
В качестве пассажира в автомобиле (>1 часа без перерыва)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Отдыхая лежа во второй половине дня	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Беседуя с кем-либо (сидя)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Сидя после обеда (без употребления спиртного)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
В автомобиле, остановившись на несколько минут перед светофором	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## ПРИЛОЖЕНИЕ 3 (СПРАВОЧНОЕ).

### ПИТТСБУРГСКИЙ ИНДЕКС КАЧЕСТВА СНА

**ИНСТРУКЦИЯ:**

Следующие вопросы касаются Вашего обычного сна в течение только последнего месяца. Вам следует указать наиболее точный ответ для большинства дней и ночей в течение последнего месяца. Пожалуйста, ответьте на все вопросы.

1. В какое время в течение последнего месяца Вы обычно ложились вечером спать?  
Время, когда Вы ложились в постель \_\_\_\_\_
2. Сколько времени (в минутах) в течение последнего месяца Вам необходимо, чтобы заснуть вечером?  
Количество минут \_\_\_\_\_
3. В какое время в течение последнего месяца Вы обычно вставали утром?  
Время подъема \_\_\_\_\_
4. Сколько часов за ночь в течение последнего месяца у Вас приходилось на фактический сон?" (Это время может отличаться от количества часов, проведенных в постели.)  
Часов сна за ночь \_\_\_\_\_

*Выберите один наиболее подходящий ответ на каждый из следующих вопросов  
Пожалуйста, ответьте на все вопросы.*

5. За последний месяц у Вас были проблемы со сном, потому что Вы . . .

- |   |         |              |              |               |
|---|---------|--------------|--------------|---------------|
| а) Не могли заснуть в течение 30 минут                | Не было | Менее одного | Один или два | Три или более |
| за последний месяц _____                              | _____   | _____        | _____        | _____         |
| б) Просыпались в середине ночи или рано утром         | Не было | Менее одного | Один или два | Три или более |
| за последний месяц _____                              | _____   | _____        | _____        | _____         |
| в) Должны были встать, чтобы воспользоваться туалетом | Не было | Менее одного | Один или два | Три или более |
| за последний месяц _____                              | _____   | _____        | _____        | _____         |
| г) Не можете дышать комфортно                         | Не было | Менее одного | Один или два | Три или более |
| за последний месяц _____                              | _____   | _____        | _____        | _____         |
| д) Кашляли или громко храпели                         | Не было | Менее одного | Один или два | Три или более |
| за последний месяц _____                              | _____   | _____        | _____        | _____         |
| е) Чувствовали, что слишком холодно                   | Не было | Менее одного | Один или два | Три или более |
| за последний месяц _____                              | _____   | _____        | _____        | _____         |
| ж) Чувствовали, что слишком жарко                     | Не было | Менее одного | Один или два | Три или более |
| за последний месяц _____                              | _____   | _____        | _____        | _____         |

- з) Видели плохие сны  
 Не было \_\_\_\_\_ Менее одного \_\_\_\_\_ Один или два \_\_\_\_\_ Три или более \_\_\_\_\_  
 за последний месяц \_\_\_\_\_ раза в неделю \_\_\_\_\_ раза в неделю \_\_\_\_\_ раз в неделю \_\_\_\_\_
- и) Чувствовали боль  
 Не было \_\_\_\_\_ Менее одного \_\_\_\_\_ Один или два \_\_\_\_\_ Три или более \_\_\_\_\_  
 за последний месяц \_\_\_\_\_ раза в неделю \_\_\_\_\_ раза в неделю \_\_\_\_\_ раз в неделю \_\_\_\_\_
- к) Другие причины (какие?) \_\_\_\_\_

Как часто в течение последнего месяца у Вас были проблемы со сном из-за указанных Вами причин?

- Не было \_\_\_\_\_ Менее одного \_\_\_\_\_ Один или два \_\_\_\_\_ Три или более \_\_\_\_\_  
 за последний месяц \_\_\_\_\_ раза в неделю \_\_\_\_\_ раза в неделю \_\_\_\_\_ раз в неделю \_\_\_\_\_

6. Как бы Вы оценили качество Вашего сна, в течение последнего месяца?

Очень хорошее \_\_\_\_\_  
 Довольно хорошее \_\_\_\_\_  
 Довольно плохое \_\_\_\_\_  
 Очень плохое \_\_\_\_\_

7. Как часто в течение последнего месяца Вы принимали лекарства, чтобы хорошо спать (лекарства, назначенные врачом или выбранные самостоятельно)?

Не было \_\_\_\_\_ Менее одного \_\_\_\_\_ Один или два \_\_\_\_\_ Три или более \_\_\_\_\_  
 за последний месяц \_\_\_\_\_ раза в неделю \_\_\_\_\_ раза в неделю \_\_\_\_\_ раз в неделю \_\_\_\_\_

8. Как часто в течение последнего месяца у Вас возникали проблемы в поддержании бодрствования во время вождения автотранспорта, приема пищи или участия в общественной деятельности?

Не было \_\_\_\_\_ Менее одного \_\_\_\_\_ Один или два \_\_\_\_\_ Три или более \_\_\_\_\_  
 за последний месяц \_\_\_\_\_ раза в неделю \_\_\_\_\_ раза в неделю \_\_\_\_\_ раз в неделю \_\_\_\_\_

9. В течение последнего месяца насколько сложно Вам было сохранять тонус для достижения цели?

Совсем не сложно \_\_\_\_\_  
 Незначительно сложно \_\_\_\_\_  
 Сложно \_\_\_\_\_  
 Очень сложно \_\_\_\_\_

10. Живете (спите) ли Вы один или с кем-либо?

Я живу один \_\_\_\_\_  
 Член семьи / друг спит в другой комнате \_\_\_\_\_  
 Член семьи / друг спит в одной комнате со мной, но в отдельной постели \_\_\_\_\_  
 Член семьи / друг спит со мной в одной постели \_\_\_\_\_  
 Если Вы живете (спите) с кем-либо, спросите у него/неё, как часто у Вас отмечались:.....

- а) Громкий храп

Не было \_\_\_\_\_ Менее одного \_\_\_\_\_ Один или два \_\_\_\_\_ Три или более \_\_\_\_\_  
 за последний месяц \_\_\_\_\_ раза в неделю \_\_\_\_\_ раза в неделю \_\_\_\_\_ раз в неделю \_\_\_\_\_

- б) Длительные задержки дыхания во время сна

Не было \_\_\_\_\_ Менее одного \_\_\_\_\_ Один или два \_\_\_\_\_ Три или более \_\_\_\_\_  
 за последний месяц \_\_\_\_\_ раза в неделю \_\_\_\_\_ раза в неделю \_\_\_\_\_ раз в неделю \_\_\_\_\_

- в) Подергивание ног или вздрагивания во время сна

Не было \_\_\_\_\_ Менее одного \_\_\_\_\_ Один или два \_\_\_\_\_ Три или более \_\_\_\_\_  
 за последний месяц \_\_\_\_\_ раза в неделю \_\_\_\_\_ раза в неделю \_\_\_\_\_ раз в неделю \_\_\_\_\_

- г) Эпизоды дезориентации или спутанного сознания во время сна

Не было \_\_\_\_\_ Менее одного \_\_\_\_\_ Один или два \_\_\_\_\_ Три или более \_\_\_\_\_  
 за последний месяц \_\_\_\_\_ раза в неделю \_\_\_\_\_ раза в неделю \_\_\_\_\_ раз в неделю \_\_\_\_\_

- д) Другие беспокойные состояния во время сна (какие?) \_\_\_\_\_

Не было \_\_\_\_\_ Менее одного \_\_\_\_\_ Один или два \_\_\_\_\_ Три или более \_\_\_\_\_  
 за последний месяц \_\_\_\_\_ раза в неделю \_\_\_\_\_ раза в неделю \_\_\_\_\_ раз в неделю \_\_\_\_\_

## ПРИЛОЖЕНИЕ И (СПРАВОЧНОЕ).

## СПИСОК ПАЦИЕНТОВ

№ п/п	Фамилия	№ и/б	№ п/п	Фамилия	№ и/б
1	А. А. А.	2887/20	43	Ж. Н. А.	11369/19
2	А. А. В.	24796/20	44	З. А. М.	4661/19
3	А. А. В.	19931/20	45	З. Д. А.	10398/18
4	А. Д. Р.	18769/19	46	З. Д. М.	26223/20
5	А. Е. А.	33209/С2019	47	З. И. А.	27708/18
6	А. К. В.	19050/19	48	И. Е. В.	5080/19
7	А. М. М.	6592/19	49	К. А. А.	9584/19
8	А. П. В.	10687/2018	50	К. А. В.	27703/20
9	А. Т. В.	1392/19	51	К. А. О.	25619/18
10	А. Т. Д.	18198/С2020	52	К. В. И.	13661/18
11	А. Т. Н.	23505/18	53	К. В. П.	23508/18
12	Б. А. Б.	3821/20	54	К. В. Ю.	24550/20
13	Б. А. М.	23884/18	55	К. Д. А.	24095/18
14	Б. А. Н.	23475/18	56	К. Д. Л.	690/20
15	Б. Д. В.	15559/18	57	К. Е. В.	23787/18
16	Б. М. Н.	4778/18	58	К. И. А.	1788/19
17	Б. М. Ю.	28531/19	59	К. К. Н.	16439/20
18	Б. Р. С.	22198/18	60	К. Н. А.	593/19
19	В. А. С.	3053/18	61	К. Н. Н.	15188/20
20	В. В. В.	12669/18	62	К. О. В.	30403/18
21	В. Е. М.	29921/18	63	К. Ю. В.	13094/19
22	В. Е. Н.	22411/20	64	Л. Д. Ф.	23659/18
23	Г. А. Г.	23837/18	65	Л. П. А.	29088/19
24	Г. А. Н.	14416/19	66	Л. Р. В.	2394/19
25	Г. А. С.	31591/19	67	М. А. О.	31255/19
26	Г. А. С.	10162/18	68	М. Д. К.	6339/18
27	Г. Г. Р.	25012/18	69	М. Е. И.	22077/20
28	Г. Д. А.	58471/19	70	М. М. Р.	273/20
29	Г. Д. В.	16259/19	71	М. С. К.	29169/19
30	Г. Д. Э.	9902/18	72	М. С. К.	5859/20
31	Г. Е. А.	23170/19	73	Н. А. М.	4199/18
32	Г. Е. Ю.	28903/19	74	Н. А. С.	16844/20
33	Г. П. В.	27878/19	75	Н. О. Ю.	5086/19
34	Д. В. В.	28104/18	76	Н. Т. Т.	19432/19
35	Д. Д. В.	1097/19	77	О. А. С.	22332/18
36	Д. Н. Ж.	29187/20	78	О. А. Ю.	29827/19
37	Д. С. Г.	6843/19	79	О. Е. В.	1025/20
38	Е. А. К.	24709/18	80	О. С. П.	15606/19
39	Е. И. А.	14151/19	81	П. А. Н.	28572/18
40	Е. С. В.	12162/19	82	П. В. А.	5426/19
41	Е. С. Н.	33344/19	83	П. В. П.	30338/18
42	Ж. А. С.	24114/20	84	П. М. А.	17373/20

85	П. П. Н.	19971/20	109	Т. А. С.	31666/19
86	П. П. Н.	5340/19	110	Т. Д. С.	953/19
87	П. С. А.	3056/20	111	Т. К. Р.	805/20
88	П. С. В.	16283/20	112	Т. М. С.	32102/19
89	П. Ю. А.	25996/20	113	Т. О. Н.	2097/20
90	П. Ю. П.	14939/18	114	У. А. А.	5407/19
91	Р. В. А.	8459/20	115	Ф. В. В.	26155/18
92	Р. Д. В.	27055/18	116	Ф. В. О.	23632/20
93	Р. Д. С.	24905/20	117	Ф. Д. В.	814/19
94	Р. Н. С.	12700/18	118	Ф. С. П.	13874/18
95	Р. О. В.	16839/20	119	Х. А. В.	7416/20
96	С. А. А.	26574/20	120	Х. Д. А.	32252/19
97	С. А. В.	26698/17	121	Х. Д. Р.	30484/19
98	С. А. В.	29950/18	122	Х. Л. Л.	5988/19
99	С. В. В.	27338/18	123	Ч. А. Х.	16604/20
100	С. Г. С.	5488/20	124	Ч. В. Е.	27861/18
101	С. Д. Д.	2243/19	125	Ч. Е. В.	10717/19
102	С. Е. О.	29107/20	126	Ч. Е. Ю.	29003/19
103	С. М. В.	15333/19	127	Ш. А. С.	3042/20
104	С. Н. М.	10487/18	128	Ш. А. Ф.	1447/19
105	С. О. В.	25086/17	129	Ш. И. Д.	3544/19
106	С. С. Э.	22817/19	130	Ю. Е. В.	13504/19
107	Т. А. А.	15292/20	131	Ю. С. М.	1052/20
108	Т. А. С.	12284/18			

«УТВЕРЖДАЮ»  
 Председатель научно-клинического совета,  
 заместитель генерального директора  
 по научно-лечебной работе  
 ФГБУ «Национальный медицинский  
 исследовательский центр имени В. А. Алмазова»  
 Минздрава России,  
 д.м.н., проф.  
 М. А. Карпенко  
 2020 г.



#### АКТ ВНЕДРЕНИЯ

в практику работы нейрохирургического отделения № 2 Российского нейрохирургического института имени проф. А. Л. Поленова – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России результатов научно-исследовательской работы Станислава Михайловича Малышева на тему: «Клинико-неврологические особенности и детерминанты качества жизни у пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией»

Настоящим подтверждается, что результаты диссертационного исследования Малышева С. М. внедрены в лечебно-диагностическую работу отделения, что позволяет повысить эффективность клинической диагностики фармакорезистентной фокальной эпилепсии, а также значительно усовершенствовать и индивидуализировать алгоритм лечения пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией за счёт выявления факторов, снижающих качество жизни в данной группе больных.

Д. м. н., проф., директор РНХИ  
 им. проф. А. Л. Поленова –  
 филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А.  
 Алмазова» Минздрава России

А. Ю. Улитин

К. м. н.,  
 зав. нейрохирургическим  
 отделением № 2

В. Г. Нездоровина

К. м. н., врач-невролог

Одинцова Г. В.



«УТВЕРЖДАЮ»

Директор института медицинского образования  
ФГБУ «НИИИ имени В. А. Алмазова»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
к.м.н. доцент  
Б.В.Пармон

« 20 » 03 2022 г.

**АКТ ВНЕДРЕНИЯ**

в учебный процесс кафедры неврологии и психиатрии с клиникой института медицинского образования (ИМО) федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации результатов научной работы по результатам кандидатской диссертации на тему: «Клинико-неврологические особенности и детерминанты качества жизни у пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией» аспиранта кафедры неврологии и психиатрии Малышева Станислава Михайловича.

Мы, нижеподписавшиеся в составе: декана лечебного факультета ИМО д. м. н. доцента Г. А. Кухарчик, заведующей кафедрой неврологии и психиатрии с клиникой ИМО д. м. н. доцента Т. М. Алексеевой, доцента кафедры неврологии и психиатрии с клиникой ИМО к. м. н. доцента Топузовой М. П., подтверждаем, что результаты диссертационного исследования на тему: «Клинико-неврологические особенности и детерминанты качества жизни у пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией» Малышева Станислава Михайловича внедрены в образовательный процесс для обучающихся на кафедре и используются в лекциях и практических занятиях для клинических ординаторов по теме: «Эпилепсия и пароксизмальные состояния».

Декан лечебного факультета ИМО  
д.м.н. доцент



Г. А. Кухарчик

Зав. кафедрой неврологии и психиатрии с клиникой ИМО  
д.м.н. доцент



Т. М. Алексеева

Доцент кафедры неврологии и психиатрии с клиникой ИМО  
к.м.н. доцент



М. П. Топузова

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор института медицинского образования  
ФГБУ «НМИЦ имени В. А. Алмазова»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
к. м. н., доцент  
Е. В. Пармон  
«21» 03 2022 г.

## АКТ

внедрения результатов научно-исследовательской работы  
в учебный процесс

Название предложения: оптимизация алгоритма предхирургической диагностики у пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией на основе анализа индивидуальных детерминантов качества жизни.

Автор предложения: Малышев Станислав Михайлович, ассистент кафедры неврологии и психиатрии с клиникой института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Названии темы исследования, при выполнении которого сделано предложение: «Клинико-неврологические особенности и детерминанты качества жизни у пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией».

Предложение усовершенствует лечебно-диагностический алгоритм у пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией.

Форма внедрения: предложение реализовано в сфере практического здравоохранения, медицинской науки.

Уровень внедрения: местный.

Наименование учреждения и его подразделения, где данное предложение используется: кафедра нейрохирургии, факультет подготовки кадров высшей квалификации, институт медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ имени В. А. Алмазова» Минздрава России.

Краткое заключение об эффективности, пользе предложения: применение результатов проведенного исследования позволит повысить эффективность хирургического лечения пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией.

Ответственный за внедрение:  
Заведующий кафедрой нейрохирургии  
института медицинского образования  
ФГБУ «НМИЦ имени В. А. Алмазова»  
Минздрава России



д. м. н. Улитин А. Ю.

*Согласовано  
Зам. директора Института  
по учебной и научной работе*

*Куракин ИА*

## РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



## СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации базы данных

№ 2021622402

**Качество жизни и его детерминанты у пациентов с  
фармакорезистентной фокальной эпилепсией**

Правообладатель: *федеральное государственное бюджетное  
учреждение «Национальный медицинский  
исследовательский центр имени В.А. Алмазова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России) (RU)*

Авторы: *Малышев Станислав Михайлович (RU), Алексеева  
Татьяна Михайловна (RU)*

Заявка № 2021622271

Дата поступления 22 октября 2021 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре баз данных 03 ноября 2021 г.



Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев