

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской  
области «Московский областной научно-исследовательский  
клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

*На правах рукописи*

Санду Елена Андреевна

Ремиссии и рецидивы приступов у взрослых пациентов с эпилепсией

3.1.24. – Неврология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, доцент  
Котов Алексей Сергеевич

Москва – 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	4
ВВЕДЕНИЕ .....	8
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	18
1.1. Определение эпилепсии. Частота встречаемости, причины ее возникновения .....	18
1.2. Современная классификация эпилептических приступов и форм эпилепсии .....	19
1.3. Лечение эпилепсии .....	23
1.3.1 Принципы терапии АЭП и механизмы их действия .....	23
1.3.2 Факторы, влияющие на эффективность лечения эпилепсии .....	27
1.3.3 Причины фармакорезистентности .....	29
1.4. Предикторы ремиссии эпилептических приступов у взрослых пациентов с эпилепсией .....	31
1.5. Рецидивы эпилептических приступов у взрослых пациентов с эпилепсией .....	34
1.5.1 Факторы риска рецидива эпилептических приступов .....	34
1.5.2 Риски рецидива эпилептических приступов после отмены терапии АЭП.....	36
1.5.3. Прогнозирование риска рецидива эпилептических приступов после отмены терапии АЭП .....	40
1.5.4 Влияние рецидива ЭП на качество жизни взрослых пациентов с эпилепсией.....	42
1.6. Сопутствующие заболевания у взрослых пациентов с рецидивом приступов после достижения ремиссии .....	43
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	48
2.1. Методология и методы исследования .....	48
2.2. Дизайн исследования .....	48
2.3. Критерии включения и исключения в исследование .....	49

2.4. Основная характеристика пациентов, включенных в исследование.....	50
2.5. Методы исследования .....	54
2.6. Методы статистической обработки данных .....	55
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ .....	57
3.1. Частота рецидива ЭП у взрослых пациентов с эпилепсией после достижения ремиссии. Основные паттерны рецидива ЭП .....	57
3.2 Клинико-anamнестические и диагностические особенности взрослых пациентов с различными паттернами рецидива ЭП .....	58
3.2.1 Клинико-anamнестическая характеристика, частота сопутствующих соматических заболеваний .....	58
3.2.2 Результаты МРТ/КТ и ЭЭГ/ВЭМ у взрослых пациентов с различными паттернами рецидива ЭП .....	66
3.3. Качество жизни и эффективность терапии АЭП у взрослых пациентов с различными паттернами рецидива ЭП .....	69
3.4. Влияние клинико-anamнестических характеристик на эффективность терапии АЭП у взрослых пациентов с различными паттернами рецидива ЭП .....	74
3.5. Влияние данных МРТ/КТ и ЭЭГ/ВЭМ на эффективность терапии АЭП у взрослых пациентов с рецидивом ЭП .....	82
3.6. Влияние моно/политерапии АЭП на прогноз эпилепсии .....	85
3.7. Факторы ранней и поздней ремиссии у взрослых пациентов с рецидивом ЭП .....	88
3.8. Прогнозирование достижения ремиссии у взрослых пациентов с рецидивом ЭП .....	91
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	101
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	114
ВЫВОДЫ.....	116
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	119

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АГ – артериальная гипертония;

АЭП – антиэпилептические препараты;

ВГП – вторично-генерализованный приступ;

ВГСП – вторично-генерализованные судорожные приступы;

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения;

ВЭМ – видео ЭЭГ-мониторинг;

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота;

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского – ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им М.Ф. Владимирского»;

ГКП – генерализованные клонические приступы;

ГСП – генерализованные судорожные приступы;

ГЭ – генетическая эпилепсия;

ДАЭ – детская абсансная эпилепсия;

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт;

ИБС – ишемическая болезнь сердца;

ИГЭ – идиопатическая генерализованная эпилепсия;

КЖ – качество жизни;

КТ – компьютерная томография;

МЗРФ – Министерство здравоохранения Российской Федерация;

МПЭЛ – Международная Противозэпилептическая Лига;

МРТ – магнитно-резонансная томография;

МЭ – метаболическая эпилепсия;

ОП – оригинальный препарат;

Прогноз «+» – благоприятный прогноз заболевания;

Прогноз «-» – неблагоприятный прогноз заболевания;

РПЭЛ – Российская Противозэпилептическая Лига;

РЭ – роландическая эпилепсия;

СД – сахарный диабет;

США – Соединенные Штаты Америки;

СЭ – структурная эпилепсия;

ТКП – тонико-клонические приступы;

ФП – фокальный приступ;

ФС – фебрильные судороги;

ФЭ – фокальная эпилепсия;

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких;

ЦНС – центральная нервная система;

ЧМТ – черепно-мозговая травма;

ЭА – эпилептическая активность;

ЭП – эпилептический приступ;

ЭЭГ – электроэнцефалограмма;

ЮАЭ – ювенильная абсансная эпилепсия;

ЮМЭ – ювенильная миоклоническая эпилепсия;

AUC – area under the curve, площадь под кривой;

СААЕ – the China Association Against Epilepsy, Китайская ассоциация по борьбе с эпилепсией;

CBZ – карбамазепин;

EQ-5D-3L – European Quality of Life Questionnaire, Европейский опросник оценки качества жизни;

ESES – electrical status epilepticus in sleep, частично обратимая, возрастзависимая детская эпилептическая энцефалопатия с фокальными и генерализованными приступами и непрерывными спайк-волновыми комплексами в фазу медленного сна;

ES-RED – Early Seizure Recurrence in the Emergency Department, калькулятор раннего рецидива эпилептических приступов в отделении неотложной помощи;

FNT – фенитоин;

GBD – Global, regional, and national burden of neurological disorders, Глобальное, и национальное бремя неврологических расстройств;

HADS – hospital anxiety and depression scale, шкала больничной тревоги и депрессии;

HRQoL – health-related quality of life, связанное со здоровьем качество жизни;

IFCN – the International Federation of Clinical Neurophysiology, Международная федерация клинической нейрофизиологии;

IQ – intelligence quotient, коэффициент интеллекта;

LEV – леветирацетам;

LICE – Lega Italiana Contro l'Epilessia, Итальянская противэпилептическая лига;

LTG – ламотриджин;

NGPSE - National General Practice Study of Epilepsy, Национальное исследование эпилепсии в общей практике;

NHIS – the National Health Insurance Schem, Национальная схема медицинского страхования;

NICE – National Institute for Health and Care Excellence, Национальный институт здравоохранения США;

NMDA-рецептор (NMDAR; НМДА-рецептор), ионотропный рецептор глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспартат;

ОХС – окскарбазепин;

РВ – фенобарбитал;

QOLIE-10– Quality of Life in Epilepsy-10, опросник КЖ при эпилепсии -10;

QOLIE-89 – Quality of Life in Epilepsy-89, опросник КЖ при эпилепсии-89;

ROC-анализ (receiver operating characteristic), анализ классификаций с применением ROC-кривых;

SANAD – Standart and New Antiepileptic Drugs, открытое рандомизированное контролируемое исследование;

SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus) оболочечный одноцепочный (+) РНК-вирус, относящийся к подроду Sarbecovirus рода Betacoronavirus вызывает новую коронавирусную инфекцию;

ТРМ – топирамат;

VPA – вальпроевая кислота.

WHO DAS –World Health Organization Disability Assessment Schedule, Шкала оценки инвалидности ВОЗ

WHOQOL – The World Health Organization Quality of Life assessment, оценка качества жизни ВОЗ.

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность работы

Эпилепсия является хроническим заболеванием головного мозга, характеризующимся не только эпилептическими приступами (ЭП), но и когнитивными, психологическими и социальными последствиями [76;77]. Эпилепсия представляет собой гетерогенную группу заболеваний, отличающихся по этиологии, клиническим проявлениям, лечению и прогнозу [70].

Согласно данным Международной Противоэпилептической Лиги (МПЭЛ), эпилепсией страдают около 0,5–1% населения во всем мире, занимая третье место в структуре всех неврологических заболеваний [1].

По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ), число зарегистрированных пациентов с эпилепсией составляет 243 человека на каждые 100 тысяч граждан, что в 2,5 раза ниже реальных значений, достигают ремиссии – 14,9%, у половины пациентов ЭП сохраняются с частотой от 1 до 12 раз в год [8].

Эпилепсия является одним из заболеваний, приводящих к снижению качества жизни (КЖ) пациентов во всех возрастных группах [158].

Проблема ремиссий и рецидивов у взрослых пациентов с эпилепсией приобрела особую актуальность, так как купирование ЭП значительно улучшает КЖ пациента с эпилепсией [30].

Течение эпилепсии после развития рецидива ЭП, данные нейровизуализационных и нейрофизиологических исследований, факторы рецидива ЭП и предикторы достижения ремиссии вследствие разнообразия указанных переменных в настоящее время изучены недостаточно. Однако именно течение заболевания во многом определяет тактику лечения и планирование долгосрочного прогноза, тем самым повышая КЖ пациента с эпилепсией.

Согласно зарубежным авторам, у 55–87% пациентов с эпилепсией наступает длительная медикаментозная ремиссия [148].

По данным M. Sillanpää et al., (2006), около 79% пациентов с различными формами эпилепсии достигли ремиссии во время наблюдения, у 19% продолжались

ЭП, несмотря на проводимую терапию; у 33% пациентов возобновились после достижения ремиссии. Следовательно, ранняя ремиссия не всегда является достоверным предиктором благоприятного прогноза эпилепсии [179].

В другом исследовании однолетняя ремиссия была достигнута у 91,7% пациентов, вероятность достижения 2-летней, 5-летней и 10-летней ремиссии составила 89,5%, 77,1% и 44,4% случаев. У 8,3% пациентов не удалось достичь ремиссии ЭП [39]. В других публикациях выявлены различия, не совпадающие с точкой зрения вышеуказанных авторов [30;47;55;126;183].

В отечественной литературе данные о частоте рецидива практически отсутствуют. По данным В.А. Карлова риск рецидива ЭП после отмены АЭП терапии составляет 80% в течении первого года, 90% в течении второго года, в дальнейшем число рецидивов равномерно в каждом году [13].

Согласно С. Christian et al., (2020), рецидив ЭП после достижения ремиссии эпилепсии или после необоснованной отмены терапии АЭП в 30% случаев приводит к фармакорезистентности [66]. По данным F. Bastos et al., (2020) риск рецидива после первого ЭП составляет около 37% в первый год заболевания, 43–45% в течение последующих двух лет, позже риск рецидива ЭП несколько снижается [37]. К предположительным предикторам рецидива ЭП относятся: ранний возраст дебюта эпилепсии, фебрильные судороги (ФС) в анамнезе, частые ЭП, длительное течение эпилепсии, эпилептиформные изменения на электроэнцефалограмме (ЭЭГ)/видео-ЭЭГ мониторинге (ВЭМ) [123].

По результатам различных авторов риск рецидива ЭП при отмене терапии АЭП варьирует от 12 до 66%. При решении вопроса об отмене терапии АЭП у пациентов с ремиссией ЭП необходимо учитывать: побочные эффекты терапии АЭП, экономическую доступность, вероятность спонтанной ремиссии [34;137].

Вместе с тем частота рецидива ЭП после достижения ремиссии, предикторы ремиссии и рецидива ЭП отличаются по данным отечественных и зарубежных авторов и требуют уточнения.

Таким образом, представляется актуальным анализ ремиссий и рецидивов ЭП у взрослых пациентов с эпилепсией, в настоящее время имеющиеся сведения

недостаточно информативны и представлены фрагментарно, что демонстрирует необходимость их дальнейшего изучения.

### **Степень разработанности темы диссертации**

Несмотря на то, что в настоящее время интенсивно изучаются вопросы ремиссий и рецидивов у взрослых пациентов с эпилепсией (B. MacDonald, 2000; S. Fordington, 2020; W. Yang, et al., 2020, D. Klodowski et al., 2022), по-прежнему остаются нерешенными ряд важных вопросов.

Данные о частоте рецидива в отечественной литературе практически отсутствуют. Частота рецидива ЭП по данным зарубежной литературы составляет в среднем от 27% до 81% и требует уточнения [29;207].

Кроме того, отсутствуют исследования, определяющие ведущие паттерны рецидива ЭП у взрослых пациентов с эпилепсией после достижения ремиссии.

До сих пор недостаточно изучены клиничко-анамнестические, диагностические особенности эпилепсии у взрослых пациентов, перенесших рецидив ЭП после достижения ремиссии. Существующие работы крайне противоречивы, более того, отсутствует систематизация предикторов, влияющих на благоприятный и неблагоприятный прогноз эпилепсии у взрослых пациентов.

За последние десятилетия был изучен прогноз эпилепсии в зависимости от формы и этиологии, семиологии ЭП. Согласно данным публикаций, пациенты со структурной эпилепсией имеют более низкие показатели 5-летней ремиссии по сравнению с генетическими эпилепсиями (30% против 42%) [135]. По данным других авторов, у взрослых пациентов с фокальной эпилепсией суммарная вероятность двухлетней ремиссии составила 56% через два года, 63% через три года, 69% через пять лет и 79% через 10 лет, а частые фокальные ЭП до начала лечения были предикторами поздней ремиссии [173].

В других работах было установлено, что на фоне отмены АЭП предикторами высокого риска рецидива ЭП являются: ФС, сопутствующие заболевания, эпилептиформная активность на ЭЭГ/ВЭМ и структурные изменения по данным МРТ/КТ [105]. Все это говорит о том, что эпилептогенный процесс имеет сложную многофакторную природу с противоречивым прогнозом [46].

Представляет несомненный интерес изучение сопутствующих соматических заболеваний у взрослых пациентов с эпилепсией, которые по данным Y. Inoue et al., (2022) встречаются в 87,7%, что в 2-3 раза выше, чем у пациентов без эпилепсии [106]. Сопутствующая патология способствует снижению КЖ у взрослых пациентов с эпилепсией [115], однако, информация о ее нозологической принадлежности имеет ограниченную выборку и требует дальнейшего изучения.

В настоящее время особую значимость имеет детальное освещение вероятности достижения ремиссии и рецидива ЭП у взрослых пациентов с эпилепсией, а также конкретизация факторов благоприятного и неблагоприятного прогноза заболевания, сроки ранней и поздней ремиссии.

**Цель исследования:** определение частоты рецидивов эпилептических приступов и оптимизация достижения ремиссии у взрослых пациентов с эпилепсией.

**Задачи исследования:**

1. Определить основные клинические паттерны и частоту рецидива эпилептических приступов у взрослых пациентов с эпилепсией.
2. Выявить частоту и прогностические факторы ранней и поздней ремиссии у взрослых пациентов с эпилепсией.
3. Оценить этиологические факторы, клинико-anamнестические особенности течения эпилепсии, данные нейровизуализационных и нейрофизиологических методов исследований у взрослых пациентов с рецидивом эпилептических приступов после достижения ремиссии.
4. Установить взаимосвязь сопутствующей соматической патологии и частоты эпилептических приступов с качеством жизни у взрослых пациентов с эпилепсией.
5. Определить предикторы благоприятного и неблагоприятного течения эпилепсии.
6. Разработать шкалу вероятности достижения ремиссии у взрослых пациентов с рецидивом эпилептических приступов.

### **Научная новизна работы**

Впервые проведена оценка частоты встречаемости рецидива ЭП у взрослых пациентов с эпилепсией после достижения ремиссии, выделены основные паттерны рецидива. Показано, что снижение дозы АЭП, черепно-мозговая травма (ЧМТ), замена оригинального АЭП на аналог являются основными провоцирующими факторами рецидива ЭП.

Осуществлен сравнительный межгрупповой анализ клинико-anamнестических и диагностических данных у пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением эпилепсии.

Установлена распространенность и выявлена нозологическая структура сопутствующих соматических заболеваний у взрослых пациентов с рецидивом эпилепсии.

Выполнена оценка качества жизни взрослых пациентов с эпилепсией в зависимости от течения заболевания.

Определены предикторы благоприятного и неблагоприятного течения эпилепсии.

Впервые установлены сроки и значимые факторы ранней и поздней ремиссии.

Разработана шкала вероятности достижения ремиссии у взрослых пациентов с рецидивом ЭП, позволяющая определить долгосрочный прогноз заболевания.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Выявлены математически подтвержденные закономерности ремиссии и рецидива ЭП у взрослых пациентов с эпилепсией после достижения ремиссии с учетом этиологического фактора, клинико-anamнестических, нейровизуализационных, нейрофизиологических особенностей, нозологической структуры сопутствующей патологии, сформулированы основные факторы благоприятного и неблагоприятного прогноза течения заболевания.

Установлено, что снижение дозы АЭП, ЧМТ, замена оригинального АЭП на аналог являются основными провоцирующими факторами рецидива ЭП у пациентов с эпилепсией после достижения ремиссии.

Большую практическую значимость имеют установленные в исследовании

основные паттерны рецидива ЭП у взрослых пациентов с эпилепсией: рецидив ЭП, имеющий причинно-следственную связь с воздействием провоцирующих факторов; спонтанный рецидив ЭП после ремиссии на терапии АЭП; рецидив ЭП после феномена «медового месяца»; рецидив ЭП после отмены терапии АЭП лечащим врачом.

Выявлено снижение качества жизни у пациентов с рецидивом ЭП в физических, социальных и психологических аспектах в соответствии со шкалой Qoile-10.

Разработана шкала вероятности достижения ремиссии у взрослых пациентов с рецидивом ЭП, позволяющая врачам - неврологам - эпилептологам в рамках амбулаторного приема определить долгосрочный прогноз заболевания и информировать пациентов с эпилепсией о факторах, ассоциированных с риском рецидива ЭП.

### **Соответствие диссертации Паспорту научной специальности**

Диссертационное исследование «Ремиссии и рецидивы приступов у взрослых пациентов с эпилепсией» соответствует формуле специальности 3.1.24. – Неврология – область медицинской науки, занимающаяся изучением этиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики заболеваний нервной системы. В диссертационном исследовании изучены вопросы ремиссий и рецидивов эпилептических приступов у взрослых пациентов с эпилепсией, разработана шкала вероятности достижения ремиссии у взрослых пациентов с рецидивом ЭП. Таким образом, область диссертационного исследования соответствует области исследования п. № 13 – «Неврология эпилепсии и пароксизмальных нарушений сознания» паспорта специальности 3.1.24. – Неврология.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. В зависимости от механизма возникновения, рецидив эпилептических приступов у взрослых пациентов с эпилепсией кластеризован на: рецидив, после воздействия провоцирующих факторов, спонтанный рецидив, рецидив после периода «медового месяца» и рецидив после отмены антиэпилептической терапии.

2. Риск рецидива эпилептических приступов сохраняется у всех пациентов с ремиссией эпилепсии на протяжении всей жизни вне зависимости от течения заболевания.

3. Снижение дозы антиэпилептического препарата, черепно-мозговая травма, замена оригинального препарата на аналог являются основными факторами провокации рецидива эпилептических приступов.

4. Генерализованные эпилептические приступы и генерализованная эпилептиформная активность ассоциируются с достижением ранней (в течение 1 года от начала терапии) ремиссии, фокальные эпилептические приступы и региональная эпилептиформная активность – с достижением поздней (2 и более года после начала терапии) ремиссии. Благоприятными прогностическими факторами служат короткий срок от дебюта эпилепсии до достижения ремиссии, генетическая генерализованная эпилепсия и генерализованные эпилептические приступы, низкая частота приступов, генерализованная эпилептиформная активность, комплаентность пациентов; неблагоприятными прогностическими факторами – структурная эпилепсия, фокальные приступы, региональная эпилептиформная активность, эпилептогенные изменения на магнитно-резонансной томографии/компьютерной томографии, сопутствующая соматическая патология, нерегулярный прием антиэпилептических препаратов.

### **Достоверность и обоснованность результатов исследования**

Достоверность и обоснованность результатов исследования обусловлена достаточным объемом выборки (анализ клинических данных 935 взрослых пациентов с эпилепсией, среди которых было выявлено 215 пациентов с рецидивами ЭП после достижения ремиссии);

использованием современных клиничко-диагностических методов (детальный сбор анамнеза, неврологический осмотр, МРТ/КТ головного мозга, ЭЭГ/видео-ЭЭГ мониторинг, анализ дневника ЭП, длительное катамнестическое наблюдение), применением современных методов статистического анализа.

### **Личный вклад автора**

Личное участие автора в получении научных результатов диссертации заключалось в проведении анализа современной литературы по теме диссертации, формулировке проблемы, требующей решения, обосновании степени ее разработанности, разработке концепции и научной идеи работы, участии в постановке цели и задач диссертации, статистической обработке и интерпретации результатов, подготовке публикаций по теме диссертации и апробации результатов исследования. Автором лично производился набор пациентов для исследования, сбор анамнеза и объективных данных, клиническое наблюдение за пациентами на всех этапах наблюдения.

### **Внедрение результатов диссертации в практику и учебный процесс**

Результаты диссертационного исследования применяются в работе неврологического отделения ГБУЗ МО «Красногорская городская больница № 1» (Акт внедрения в практику от 14.07.2022).

Основные результаты, положения и выводы диссертации включены в раздел «Эпилепсия и пароксизмальные состояния» основной образовательной программы высшего образования по подготовке кадров высшей квалификации в ординатуре и дополнительной профессиональной программы повышения квалификации по специальности «Неврология», реализуемой на кафедре неврологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Акт внедрения в учебный процесс от 12.07.2022).

### **Решение поставленных задач**

Решение поставленных задач осуществлялось на базе неврологического отделения ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского).

### **Апробация работы**

Проведение диссертационного исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований при ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского, протокол № 15 от 07.10.2021 года.

Апробация работы состоялась на расширенном заседании кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского, протокол № 6 от 14.06.2022 года.

Основные положения диссертации доложены в виде тезисов и научных докладов на научно-практических конференциях Московского областного общества неврологов «Клиническая нейрофармакология» (Москва, 2022), «Эпилепсия и пароксизмальные состояния» (Москва, 2022).

### **Научные публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работы, из них 5 – в периодических изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

Санду Е.А. Суперрефрактерный эпилептический статус и ишемический инсульт: описание клинического случая / Е.А. Санду, А.С. Котов, М.А. Литвиненко, М.А. Алакова, Е.К. Казакова // **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.** - 2017. - № s1.- С. 69–73/4 с. ИФ-0,753.

Санду Е.А. Фармакорезистентная эпилепсия. Клиническая лекция / Е.А. Санду, А.С. Котов, К.В. Фирсов // **Русский медицинский журнал** – 2021. - Т 29. - № 6.- С. 33–39/6 с. ИФ-0,857.

Санду Е.А. Рецидивы приступов у пациентов с фокальной эпилепсией / Е.А. Санду, К.В. Фирсов, В.М. Фролова, А.С. Котов // **Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение** – 2021. – Т. 5. - № 10. – С. 654–658/4 с. ИФ-0,846.

Санду Е.А. Характеристика пациентов зрелого и пожилого возраста с фокальной эпилепсией с рецидивами приступов / Е.А. Санду, В.Е. Авдеева, А.С.

Котов // **Клиническая геронтология** – 2022. – Т. 28. -№ 3-4. - С. 34-38. /4с. ИФ-0,692.

Санду Е.А. Ремиссия и срыв ремиссии приступов у пожилых больных с эпилепсией. Обзор литературы / Е.А. Санду, В.Е. Авдеева, А.С. Котов // **Клиническая геронтология** – 2023. – Т. 29. -№ 3-4. - С. 58-62/4с. ИФ-0,692.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 144 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных данных, обсуждения полученных результатов, результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и библиографического указателя, включающего 214 работы, из них 26 отечественных и 188 зарубежных. Работа иллюстрирована 39 таблицами и 11 рисунками.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### **1.1. Определение эпилепсии. Частота встречаемости, причины ее возникновения**

Диагноз эпилепсии соответствует следующим критериям: не менее двух неспровоцированных или рефлекторных ЭП с интервалом более 24 часов; один неспровоцированный или рефлекторный ЭП и вероятность повторения приступов, близкая к общему риску рецидива ( $\geq 60\%$ ) после двух спонтанных ЭП в последующие 10 лет; диагноз эпилептического синдрома [78].

Для верификации диагноза «эпилепсия» и определения дальнейшей тактики лечения необходимы:

- анализ анамнеза жизни и заболевания;
- анализ семиологии ЭП;
- соматическое и неврологическое обследование;
- оценка когнитивной и эмоционально-волевой сферы;
- данные ЭЭГ – диагностики;
- результаты нейровизуализации и лабораторных исследований [77;153].

По данным различных авторов, примерно у половины пациентов с эпилепсией ремиссия длительностью от 3–5 лет и более сохраняется после прекращения лечения, однако, пациент, перенесший хотя бы один ЭП, находится в группе риска рецидива приступов на протяжении всей жизни [75].

Общий показатель распространённости эпилепсией в мире составляет 61,4 на 100 тыс. населения с преобладанием заболевания в развивающихся странах, по сравнению с развитыми странами: 139,0 на 100 000 населения против 48,9 на 100 000 населения [42;74], что можно объяснить различной структурой групп риска, высокой частотой перинатальных факторов, высоким уровнем нейроинфекций, ЧМТ и другими факторами [44].

По данным Российского исследования, распространённость эпилепсии составила среди мужчин – 4,0 человек на 1000, среди женщин – 2,6 человек на 1000 [21].

Частота встречаемости эпилепсии доминирует в раннем детском возрасте, а в более старшем возрасте уменьшается; в 20-39 лет – минимальна; в возрасте 70 лет представлена максимально [201], в связи с появлением различных соматических проблем (инсульты, опухоли, нейродегенеративные заболевания и другие) [168].

Причины возникновения эпилепсии у взрослого населения различны. По данным системного анализа для глобального исследования бремени болезней (Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, (GBD, 2019)), частыми причинами эпилепсии были: сосудистые заболевания в 14–21% случаев, ЧМТ в 2–16%, опухоли головного мозга в 6–10%, нейроинфекции в 0–2%, прочие в 0–13%, фактор неизвестен в 44–69% [85;180], что нашло подтверждение в других работах. В старших возрастных группах причинами симптоматической (структурной) эпилепсии также были: ЧМТ, злоупотребление алкоголем, опухоли головного мозга, цереброваскулярные заболевания (50% случаев геморрагический или ишемический инсульты) [85]. В детском и молодом возрасте чаще встречается генетическая эпилепсия (ГЭ) или врожденная структурная эпилепсия [20].

В популяционном исследовании (США) у пациентов с впервые выявленной эпилепсией самой распространенной формой была эпилепсия неустановленной этиологии (17,5 случаев на 100 000 в год), второй по распространённости были структурная или метаболическая эпилепсии ( по 17,2% случаев), минимально представлены эпилепсии неизвестной этиологии (4,0% случаев) и генетические эпилепсии (3,7% случаев) [164].

К настоящему времени распространённость и частота встречаемости эпилепсии, причины ее возникновения у взрослых пациентов с рецидивом требует проведения дальнейших углубленных научных исследований.

## **1.2. Современная классификация эпилептических приступов и форм эпилепсии**

Эпилептический приступ (ЭП) – это преходящие клинические проявления синхронной нейронной активности головного мозга [1].

При оценке ЭП важен первоначальный характер клинической картины приступа – фокальный или генерализованный. Если оценить начало приступа не представляется возможным, то такой ЭП относится к приступам с неуточненным дебютом [1;77].

Фокальным приступом (ФП) называют ЭП, развивающийся из нейрональных сетей одного полушария головного мозга, ассоциированный с различными клиническими симптомами, где одним из ключевых признаков является расстройство сознания. ФП с сохранением сознания соответствуют простым парциальным приступам в предыдущей терминологии, ФП с нарушением сознания – сложным парциальным приступам. Выделяют ФП с двигательными симптомами (моторные) и без двигательных симптомов (табл. 1).

Таблица 1.

Классификация типов эпилептических приступов [1]

Фокальный дебют (в сознании/сознание нарушено)	Генерализованный дебют	Неуточненный дебют
<p><i>Моторные:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● автоматизмы</li> <li>● атонические</li> <li>● клонические</li> <li>● эпилептические спазмы</li> <li>● гиперкинетические</li> <li>● тонические</li> </ul>	<p><i>Моторные:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● тонико-клонические</li> <li>● клонические</li> <li>● миоклонические</li> <li>● миоклонико-тонико-клонические</li> <li>● миоклонико-атонические</li> <li>● атонические</li> <li>● эпилептические спазмы</li> </ul>	<p><i>Моторные:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● тонико-клонические</li> <li>● эпилептические спазмы</li> </ul>
<p><i>Без двигательных симптомов:</i></p>	<p><i>Абсансы:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● типичные</li> </ul>	<p><i>Без двигательных симптомов:</i></p>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• вегетативные</li> <li>• заторможенность поведенческих реакций</li> <li>• когнитивные</li> <li>• эмоциональные</li> <li>• сенсорные</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• атипичные</li> <li>• миоклонические</li> <li>• с миоклонией век</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Заторможенность поведенческих реакций</li> </ul>
Билатеральные тонико-клонические с фокальным дебютом		Неклассифицированные

В соответствии с новой классификацией термин «grand mal» заменен на термин «тонико-клонические приступы» (ТКП), кроме того, описан тип ЭП, характеризующийся миоклоническими подергиваниями, предшествующими тоническим и клоническим. Начало, течение и завершение генерализованных клонических приступов (ГКП) характеризуется устойчивыми ритмическими билатеральными подергиваниями. Данный тип ЭП встречается реже, чем ТКП и преимущественно у пациентов младшего возраста [1].

Введен новый термин – «эпилептические спазмы», который заменил предыдущий термин «инфантильные спазмы». Однако последний по-прежнему используется в клинической практике и является востребованным для описания ЭП, манифестирующих в младенчестве [1].

В группу генерализованных неоторных приступов, как и прежде, входят типичные и атипичные абсансы. Данный тип ЭП характеризуется определёнными изменениями на ЭЭГ и относится к детской абсансной эпилепсии (ДАЭ) и ювенильной абсансной эпилепсии (ЮАЭ). Миоклония век с абсансами в сочетании с генерализованной эпилептиформной активностью на ЭЭГ при проведении проб (закрытие глаз и/или ритмичная фотостимуляция) характерны для синдрома Дживонса [76].

Термин «аура» широко используется в клинической практике и считается предвестником ЭП, хотя по новой терминологии относится к фокальным сенсорным эпилептическим приступам [77].

Не менее актуальна классификация различных форм эпилепсии и эпилептических синдромов, представлена в табл. 2.

Таблица 2.

Многоуровневая классификация различных форм эпилепсии и эпилептических синдромов [1]

Тип приступа	Тип эпилепсии	Эпилептический синдром	Этиология эпилепсии
Фокальный	Фокальная	Идиопатические генерализованные синдромы	Структурные эпилепсии
Генерализованный	Генерализованная	Возрастзависимые фокальные эпилепсии	Генетические эпилепсии
С неизвестным началом	Сочетанная	—	Инфекционные эпилепсии
—	Неуточненная	—	Метаболические эпилепсии
—	—	—	Иммунные эпилепсии

Согласно различным научным источникам, генерализованные эпилепсии представляют собой группу эпилепсий, в основе которых лежит генетическая мутация. Генерализованные эпилепсии составляют около 25% среди всех форм эпилепсий и обычно дебютируют в детском и молодом возрасте. ЭП у большинства пациентов с генерализованной эпилепсией достаточно легко поддаются лечению, хотя многие из пациентов нуждаются в длительной, возможно пожизненной терапии АЭП, что делает подбор АЭП особенно сложным [144].

В 2017 году МПЭЛ предложила термин «Генетические генерализованные эпилепсии». Было высказано предположение, что ранее используемый термин «Идиопатические генерализованные эпилепсии» (ИГЭ) следует применять только для описания нескольких синдромов: ДАЭ, ЮАЭ и ЮМЭ [164].

Для ИГЭ характерны редкие генерализованные приступы, полиморфные ЭП, проявляющихся в различных комбинациях: генерализованные тонико-клонические приступы, абсансы, миоклонические приступы, миоклонически-тонико-клонические приступы, подтвержденные на иктальной ЭЭГ наличием генерализованной спайк-волновой активности [11].

Фокальная эпилепсия (ФЭ) – эпилепсия с вовлечением в эпилептогенный процесс одной гемисферы головного мозга, характеризующаяся наличием одного или нескольких эпилептогенных фокусов (несколько эпилептических фокусов – используется термин «мультифокальная эпилепсия»). Для ФЭ характерен более широкий спектр клинических проявлений, включающий фокальные ЭП с сохранением сознания, фокальные ЭП с нарушением сознания, фокальные моторные приступы, фокальные немоторные приступы, билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным дебютом. На иктальной ЭЭГ обычно регистрируется региональная эпилептиформная активность [18;71].

В современной классификации эпилепсии существует группа эпилепсий, включающая эпилепсии как с фокальными, так и с генерализованными приступами, при этом эпилептиформная активность на ЭЭГ может быть региональной и генерализованной, классическим примером такой эпилепсии является синдром Драве и синдром Леннокса-Гасто [1].

По этиологическим факторам эпилепсию можно дифференцировать на структурную эпилепсию (СЭ), генетическую эпилепсию (ГЭ), инфекционную эпилепсию, метаболическую эпилепсию (МЭ) и иммунную эпилепсию.

### **1.3. Лечение эпилепсии**

#### **1.3.1 Принципы терапии АЭП и механизмы их действия**

Лечение впервые диагностированной эпилепсии следует начинать с монотерапии АЭП, выбор которой учитывает:

- механизм действия и эффективность АЭП;
- побочные реакции и переносимость АЭП;
- фармакокинетику и фармакодинамику АЭП;
- скрининг-контроль на фоне лечения;
- стоимость лечения;
- индивидуальные особенности пациента (пол, возраст и другие) [12;23;93]

(табл. 3).

Таблица 3.

Факторы, определяющие выбор терапии АЭП при эпилепсии  
(в модификации Х. Tang et al., 2017) [191]

Факторы, связанные с АЭП	Факторы, связанные с пациентом
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Эффективность АЭП в зависимости от типа ЭП и формы эпилепсии</li> <li>▪ Побочные эффекты, зависящие от дозы АЭП</li> <li>▪ Реакции идиосинкразии</li> <li>▪ Хронические токсические эффекты</li> <li>▪ Тератогенность</li> <li>▪ Фармакокинетика АЭП</li> <li>▪ Потенциал лекарственных взаимодействий АЭП</li> <li>▪ Доступность лекарственных форм АЭП</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Наследственная гетерогенность</li> <li>▪ Возраст</li> <li>▪ Пол</li> <li>▪ Сопутствующие заболевания</li> <li>▪ Сопутствующие препараты</li> <li>▪ Льготы по обеспечению АЭП</li> <li>▪ Возможность приема АЭП в таблетированной форме</li> <li>▪ Форма выпуска лекарственного препарата</li> </ul>

Как известно, АЭП первой линии являются самыми эффективными; их выбор, прежде всего, зависит от типа ЭП. Практически любой АЭП следует титровать с минимальной дозы, позволяющей в дальнейшем достигнуть контроля над ЭП без появления побочных реакций. Положительный результат от проводимого лечения может отсутствовать, если доза АЭП подобрана некорректно [15;198].

Механизм действия АЭП имеет огромное значение при назначении лечения пациенту с эпилепсией [133]. Например, АЭП с преимущественно ГАМК-ергическим действием (тиагабин, вигабатрин) противопоказаны при абсансах, так как возникновению абсансов способствует активация ГАМК<sub>B</sub> рецепторов. При политерапии АЭП не рекомендуется назначение комбинации АЭП с одним и тем же механизмом действия, так как вероятность усиления побочных реакций возрастает, а повышение терапевтического эффекта при этом может быть незначительно (табл. 4).

Таблица 4.

## Основные механизмы действия АЭП [31]

ГАМК-ергические АЭП
Барбитураты: Фенобарбитал, Бензобарбитал, Примидон
Бензодиазепины: Клоназепам, Диазепам, Лоразепам
Вальпроаты (блокаторы ГАМК-трансаминазы и Ca <sup>2+</sup> каналов): Вальпроевая к-та, Натрия вальпроат
Габапентин, Тиагабин
Блокаторы Ca <sup>2+</sup> каналов Т-типа
Сукцинимиды Этосуксимид
Блокаторы Na-каналов
Иминостильбены Карбамазепин Производные гидантоина Фенитоин
Ингибиторы возбуждающих АМК, блокаторы Na <sup>+</sup> и Ca <sup>2+</sup> каналов
Ламотриджин, топирамат
Новые противоэпилептические препараты (разного механизма действия)
Бриварацетам, Эсликарбазепин, Клобазам, Эзогабин, Вигабатрин, Прегабалин, Перампанел, Руфинамид, Лакосамид, Зонисамид, Каннабидиол.

На основании данных тридцати рандомизированных клинических исследований терапии АЭП у взрослых и пожилых пациентов с ФП были разработаны оптимальные схемы лечения, представленные в табл. 5–6.

Таблица 5.

Рекомендации МПЭЛ по лечению фокальных приступов у взрослых, с учетом уровней доказательства [156].

Уровень А: карбамазепин, фенитоин
Уровень В: вальпроат
Уровень С: габапентин, ламотриджин, окскарбазепин, фенобарбитал, топирамат, вигабатрин
Уровень D: клоназепам, примидон
Уровень E: другие АЭП
Уровень F: отсутствуют
<i>Примечание: доказательства уровня А-В-препарат первой линии монотерапии; доказательства уровня С-альтернативный препарат первой линии монотерапии; доказательства уровня D - слабые доказательства эффективности АЭП в монотерапии; доказательства уровня E - отсутствие данных или неадекватные данные по эффективности АЭП в монотерапии; доказательства уровня F - АЭП не должен применяться в монотерапии.</i>

Таблица 6.

Рекомендации МПЭЛ по лечению фокальных приступов у пожилых пациентов, с учетом уровней доказательства [156]

Уровень А: габапентин, ламотриджин
Уровень В: ни один из АЭП не достигает этого уровня
Уровень С: карбамазепин
Уровень D: топирамат, вальпроат
Уровень E: другие АЭП
Уровень F: ни один из АЭП не достигает этого уровня

*Примечание: доказательства уровня А-В-препарат первой линии монотерапии; доказательства уровня С-альтернативный препарат первой линии монотерапии; доказательства уровня D - слабые доказательства эффективности АЭП в монотерапии; доказательства уровня E - отсутствие данных или неадекватные данные по эффективности АЭП в монотерапии; доказательства уровня F-АЭП не должен применяться в монотерапии.*

Схемы терапии АЭП у взрослых пациентов при генерализованных ЭП представлены в табл. 7.

Таблица 7.

Терапия АЭП у пациентов с генерализованными эпилептическими приступами (в модификации А.М. Kanner et al., 2018) [112]

Генерализованные приступы	
Рекомендуемые АЭП	Нерекомендуемые АЭП
Вальпроаты	Карбамазепин
Ламотриджин (может аггравировать миоклонус)	Окскарбазепин
Леветирацетам/Бриварацетам	Фенитоин
Топирамат	Габапентин/Прегабалин
Зонисамид	Вигабатрин
Клобазам	—
Перампанел	—
Фенобарбитал	—

Согласно последним научным данным, бриварацетам и перампанел являются новейшими АЭП широкого спектра действия, считается, что бриварацетам имеет более низкую частоту поведенческих побочных эффектов по сравнению с леветирацетамом [161;203].

### 1.3.2 Факторы, влияющие на эффективность лечения эпилепсии

Важным аспектом в терапии эпилепсии является выявление факторов, влияющих на ее эффективность. К факторам, негативно влияющим на эффективность терапии эпилепсии, относятся:

- дебют эпилепсии с серийных ЭП;
- высокая продолжительность заболевания;

- невозможность добиться ремиссии при терапии АЭП в прошлом;
- высокая частота ЭП;
- некомплаентность лечения [25].

Эпилептиформная активность на ЭЭГ, дебют эпилепсии в раннем возрасте имеют неблагоприятное прогностическое значение при определенных эпилептических синдромах [14]. Когнитивные нарушения в сочетании с органическими поражениями головного мозга являются более значимым прогностическим фактором неэффективности лечения, чем тревожные и депрессивные расстройства [16].

Предикторами эффективного лечения эпилепсии являются:

- низкая частота ЭП;
- короткая продолжительность заболевания;
- изолированные ВГП [19].

Так называемые «управляемые» и «неуправляемые» факторы лечения фокальных эпилепсий представлены в табл. 8.

Таблица 8.

Факторы, влияющие на эффективность лечения фокальных эпилепсии (в модификации К.В. Фирсова, А.С. Котова, 2019) [25]

«Управляемые» факторы	«Неуправляемые» факторы
депрессия	ранний дебют заболевания,
тревожность	высокая частота ЭП в дебюте заболевания
аггравация ЭП	фебрильные приступы в анамнезе
побочные эффекты АЭП	длительность заболевания на момент первой консультации врача-невролога
коморбидные заболевания	пожилой возраст
комплаентность пациента	тип приступов
—	форма эпилепсии
—	эпилептогенные изменения на МРТ

В настоящее время в практической эпилептологии требует актуализации алгоритм лечения эпилепсии, поэтому целесообразно дополнительно разработать различные методики/опросники/шкалы оценки возможных предикторов, влияющих на эффективность лечения, выявить новые «управляемые» факторы не только при лечении ФП, но и эпилепсии в целом. Достижение длительной ремиссии у пациентов с рецидивом ЭП позволит значительно улучшить КЖ пациентов и прогноз заболевания [25;214].

### **1.3.3 Причины фармакорезистентности**

По меньшей мере у трети пациентов с эпилепсией наблюдаются плохо контролируемые ЭП, несмотря на растущее число АЭП. Часто наблюдается первоначальная хорошая реакция на введенный АЭП, которая может длиться до нескольких месяцев, затем ЭП возобновляются, предположительно вследствие развития толерантности или «эффекта медового месяца» («honeymoon»). В научной литературе описаны несколько механизмов возникновения эффекта «honeymoon», включая метаболическую (фармакокинетическую) толерантность, обусловленную индукцией ферментов, метаболизирующих АЭП, и функциональную (фармакодинамическую) толерантность, связанную с изменением мишеней АЭП посредством потери чувствительности рецепторов. Изучение феномена толерантности способствует более глубокому пониманию механизма возникновения фармакорезистентной эпилепсии [208].

Фармакорезистентной считается эпилепсия, при которой ЭП сохраняются после двух последовательных курсов монотерапии АЭП в адекватных терапевтических дозах или одного курса монотерапии АЭП и одного курса политерапии АЭП [17;155]. К основным причинам резистентности эпилепсии относятся:

- неправильно установленный диагноз (у 20% пациентов, поступающих в стационары с труднокурабельными ЭП, в последующем диагностируют псевдоэпилептические приступы);
- неправильный выбор АЭП в зависимости от типа ЭП;

- некомплаентность пациента;
- отсутствие этиологического фактора эпилепсии [14;89; 92;190].

P. Kwan, M.J. Brodie (2006) выделили четыре паттерна резистентности эпилепсии:

- резистентность *de novo*: ремиссия отсутствует, начиная с дебюта заболевания;
- прогрессирующая резистентность: вначале удается достичь ремиссии, но в дальнейшем ЭП возобновляются и становятся неконтролируемыми;
- «волнообразный паттерн» резистентности: чередование периодов с хорошим контролем ЭП и с отсутствием контроля над ЭП;
- исходно эпилепсия резистентная к лечению, однако, в дальнейшем достигается контроль над ЭП.

Формирование фармакорезистентной эпилепсии более вероятно при симптоматических, чем идиопатических формах эпилепсии, например, при гиппокампальном склерозе [120].

АЭП, применяемые при фармакорезистентной эпилепсии, представлены в табл. 9.

Таблица 9.

Терапия АЭП у пациентов с фармакорезистентными приступами [6;7]

АЭП	Фокальные приступы у взрослых	Фокальные приступы (в монотерапии)
Габапентин	Да	Нет
Ламотриджин	Да	Да
Топирамат	Да	Да
Тиагабин	Да	Нет
Оскарбазепин	Да	Да
Леветирацетам	Да	Нет
Зонисамид	Да	Нет

#### **1.4. Предикторы ремиссии эпилептических приступов у взрослых пациентов с эпилепсией**

Термин «ремиссия», согласно МПЭЛ обозначает полное отсутствие ЭП и эпилептиформной активности на ЭЭГ в течении 12 месяцев [174]. В связи с тем, что у пациентов с эпилепсией риск развития ЭП сохраняется на протяжении всей жизни, в 2017 году МПЭЛ заменила термин «ремиссия» термином «разрешение эпилепсии». Целевая группа МПЭЛ определила эпилепсию как «разрешенную» для пациентов с возрастзависимым эпилептическим синдромом по достижении определенного возраста, или для пациентов с отсутствием ЭП в течение последних 10 лет, которые не принимают терапию АЭП в течение последних 5 лет. [77].

Несмотря на внедрение в практическую эпилептологию новейших АЭП с различными механизмами действия, вероятность достижения 100% ремиссии существенно не увеличилась. По-прежнему, большинство пациентов с эпилепсией нуждаются в длительном или даже пожизненном лечении [109], а у пациентов с впервые выявленной эпилепсией удается достичь длительной ремиссии только в 55–68% [43].

В Британском национальном исследовании по эпилепсии (NGPSE) доказано, что с большей вероятностью в 65–85% случаев наступает длительная ремиссия у пациентов с впервые выявленной эпилепсией, чем у пациентов с длительно существующей, так называемой, «хронической» эпилепсией [170].

В лонгитюдном наблюдательном когортном исследовании Chen et al., частота ремиссии у пациентов с впервые диагностированной эпилепсией достигла 63,7%. Обследованные пациенты без ЭП были молодого возраста, имели меньшую продолжительность эпилепсии, чаще получали АЭП монотерапию и страдали генерализованной эпилепсией с миоклоническими приступами. Пациенты мужского пола с генерализованной эпилепсией имели более высокую вероятность достижения ремиссии, что, по-видимому, связано с минимальным использованием женщинами детородного возраста высокоэффективных АЭП с тератогенным эффектом [62]. Тем не менее, купирование ЭП на фоне применения АЭП политерапии было достигнуто

у 22,4% пациентов, что согласуется с выводами, полученными L. Stephen et al., (2012) [185].

Дальнейший прогноз эпилепсии невозможно предположить только по положительному терапевтическому результату на первый АЭП. По данным рандомизированного открытого клинического исследования эпилепсии в Великобритании (SANAD), 75% обследованных пациентов достигли 12-месячной ремиссии в течение 6 лет после рецидива, на фоне первоначально неэффективной терапии АЭП. Большая часть пациентов были молодого возраста, без структурного церебрального дефекта, которые отказались от первичной схемы лечения из-за появления побочных реакций. По результатам английских авторов именно ГСП и рецидив ЭП на фоне первичной терапии АЭП были предикторами повторного рецидива ЭП [50].

В ходе другого многолетнего исследования M. Sillanpää et al., (2012) анализировали различные модели ремиссии эпилепсии. У 50% пациентов наступила стойкая/длительная ремиссия, без рецидива ЭП, у 20% – после рецидива ЭП. Примерно у 33% пациентов наблюдалось неблагоприятное течение заболевания в виде либо отсутствия ремиссии, либо появления рецидива ЭП после ремиссии [177]. Полученные в данном исследовании результаты были частично подтверждены другими авторами [43;46;53;170].

В более поздних публикациях M. Sillanpää et al., (2015), в результате проспективного исследования 613 пациентов, наблюдавшихся в течение 10 лет, среди которых 83 пациента страдали фармакорезистентной эпилепсией, у 20,5% впоследствии наступила ремиссия. Поздняя ремиссия была достигнута у 50% взрослых с эпилепсией, манифестирующей в детском возрасте; у 28% пациентов с фармакорезистентной эпилепсией ЭП были купированы во время наблюдения (полный контроль над ЭП в течение 12 месяцев или более). Наблюдение за пациентами в ранние сроки ремиссии после длительных периодов «не купируемой» эпилепсии, указывали на то, что первоначальная «невозможность достичь ремиссии» во всех случаях является так называемым паттерном «долгосрочной неудачи» [177].

Другие зарубежные исследователи показали, что процент пациентов, достигших полной ремиссии ЭП, составил 21% через 4 года (Эквадор), 62% через 5 лет (Франция), 55% через 7 лет (Канада) и 68% через 10 лет или более (Швейцария, Финляндия) [108;175;192;206].

В настоящее время отсутствует определенная четкость в понятиях «ранняя» и «поздняя» ремиссия. Считается, что поздняя ремиссия у пациентов с эпилепсией может быть объяснена увеличением внедрения в клиническую практику новых АЭП, их различными комбинациями, демонстрирующими высокие показатели ремиссии (Schmidt D., et al., 2005) [182].

Существуют благоприятные и неблагоприятные прогностические факторы достижения ремиссии. Как известно, этиология эпилепсии является важным прогностическим предиктором ремиссии ЭП. В строго определенной группе населения США структурные эпилепсии (СЭ) имели более «низкие шансы» на 5-летнюю ремиссию по сравнению с ГЭ (30% против 42% в 15 лет), а пациенты с врожденным неврологическим дефицитом имели «минимальные шансы» на ремиссию [138], что подтверждают более низкие показатели ремиссии у пациентов со структурными эпилепсиями [43].

В ранних публикациях E. Veghi et al., (2003), установленная этиология ЭП и зарегистрированные эпилептиформные изменения на ЭЭГ являются наиболее значимыми предикторами низкой вероятности достижения ремиссии [41].

По результатам исследования L. Su et al., (2013) пациентов с впервые диагностированной эпилепсией, предикторами, негативно влияющими на ремиссию, были:

- полиморфные ЭП;
- эпилептиформные изменения на ЭЭГ;
- частые ЭП до начала лечения;
- повторные рецидивы ЭП после достижения ремиссии;
- сохраняющаяся эпилептиформная активность на ЭЭГ в течение одного

года после достижения ремиссии [187].

Ранний ответ на лечение с впервые выявленной эпилепсией является важным предиктором долгосрочного прогноза, поскольку пациенты, не достигшие ремиссии при назначении АЭП первой линии в течение первых двух лет лечения, имеют худший прогноз [141].

Различные прогностические модели ремиссии были описаны при анализе течения эпилепсии у пациентов с длительным катамнезом [170]. В вышеуказанных публикациях этиология, возраст начала эпилепсии, тип ЭП, количество ЭП до ремиссии не влияли на купирование ЭП, в отличие от аналогичных исследований, проведенных другими авторами, где противоречивость полученных результатов демонстрирует необходимость дальнейшего изучения различных факторов, влияющих на показатели ремиссии у пациентов с эпилепсией [122]. Полученные результаты подтверждают гипотезу о том, что спонтанная ремиссия «нелеченой» эпилепсии является достаточно распространенным явлением, хотя в настоящее время отсутствует ее логичное объяснение.

## **1.5. Рецидивы эпилептических приступов у взрослых пациентов с эпилепсией**

### **1.5.1 Факторы риска рецидива эпилептических приступов**

«Риск рецидива» – это ситуация, при которой после единственного неспровоцированного ЭП лечащий врач-невролог (эпилептолог) назначает терапию АЭП, в связи с высоким риском рецидива. Согласно рекомендациям МПЭЛ, (2017) данный критерий был добавлен к определению «эпилепсия» [77].

Высокая вероятность повторного ЭП является обоснованной, если зарегистрирован:

- единственный ЭП не менее чем через один месяц после инсульта;
- единственный ЭП со структурной патологией по данным нейровизуализации;
- отдаленный симптоматический приступ при наличии эпилептиформной активности на ЭЭГ;

- специфический эпилептический синдром со стойкими эпилептиформными изменениями на ЭЭГ после единственного ЭП [1].

С клинической точки зрения очень важно выявить пациентов, подверженных риску рецидива ЭП. Прогнозирование индивидуального риска рецидива ЭП имеет решающее значение для принятия решения о назначении терапии.

Первый неспровоцированный ЭП является распространенным клиническим событием и встречается с частотой: от 50 до 70 случаев на 100 000 населения в развитых странах [97]. По данным D. Hesdorffer et al., (2009), риск рецидива после первого ЭП варьировал в зависимости от того, являлся ЭП острым симптоматическим или неспровоцированным. Частота рецидивов острых симптоматических приступов ниже (около 19% в течение десяти лет), чем однократного неспровоцированного ЭП (около 75%) [104]. В настоящее время вопрос прогноза в отношении острых симптоматических приступов дискутабелен, существуют предположения, что острые симптоматические приступы в анамнезе до первого неспровоцированного приступа в некотором роде снижают «шансы» на достижение длительной ремиссии [54].

В исследовании E. Veghi (2003), суммарный риск рецидива ЭП после первого неспровоцированного ЭП составлял от 23 до 71% [41]. После двух неспровоцированных ЭП риск рецидива составляет 60–90%, а у пациентов с эпилептиформными изменениями на ЭЭГ риск рецидива в течении 2–3 лет после первого ЭП составляет 56–71% [54;70].

По данным A. Narroud et al., (2014), частота рецидива ЭП в течение одного года составляет в среднем 36–37%, в течение двух лет 43–45%, что нашло подтверждение в других публикациях [94].

Выделяют факторы высокого риска рецидива, которые указывают на «неблагоприятность» течения эпилепсии и факторы провокации рецидива, которые являются факторами его обострения [10].

Наиболее значимыми предикторами рецидива ЭП являются подтвержденная этиология заболевания и эпилептиформные паттерны на ЭЭГ [24]. Так, суммарный 2-летний риск рецидива эпилепсии является самым низким для генетического или

криптогенного первого ЭП с нормальной ЭЭГ (24%), суммарный средний 5-летний риск при структурной эпилепсии (48%) с нормальной ЭЭГ и аналогичная вероятность рецидива ЭП при идиопатической/криптогенной эпилепсии с эпилептиформной активностью на ЭЭГ (48%) и самый высокий суммарный 5-летний риск характерен для СЭ с эпилептиформными изменениями на ЭЭГ (65%) [110].

Ранняя терапия антиэпилептическими препаратами первого ЭП снижает риск раннего рецидива, но, чаще бывает недостаточно эффективна в отношении долгосрочной ремиссии. Соответственно, своевременно начатое лечение существенно не влияет на долгосрочный прогноз заболевания [61].

По данным N. Pietrafusa et al., (2021) факторами, ассоциированными со средним риском рецидива, являются эпилепсия детского возраста, генетическая генерализованная эпилепсия и отсутствие эпилептиформной активности на ЭЭГ. Однако при анализе авторами некоторых эпилептических синдромов (роландическая эпилепсия (РЭ) и ЮМЭ), могут быть различные исходы развития заболевания после отмены терапии АЭП [157].

Несмотря на наличие достаточного количества научных публикаций, до сих пор остаются нерешенными вопросы, связанные с определением предикторов рецидива ЭП у взрослых пациентов с эпилепсией. Кроме того, отсутствуют убедительные данные относительно продолжительности ранней/поздней ремиссии и вероятности рецидивов ЭП у взрослых пациентов с различными формами эпилепсии.

### **1.5.2 Риски рецидива эпилептических приступов после отмены терапии АЭП**

Прогнозирование риска повторных ЭП после отмены терапии АЭП у пациентов с ремиссией является непростой задачей. У пациентов с ремиссией эпилепсии на стабильно эффективной терапии АЭП рассматривается возможность отмены АЭП, поскольку длительное их применение оказывает негативное влияние на ЦНС, вызывая побочные реакции. Ранняя отмена АЭП сопряжена с высоким риском рецидива ЭП, который трудно предвидеть [181;191].

В соответствии с рекомендациями Итальянской противоэпилептической Лиги (LICE, 2013), Китайской ассоциации по борьбе с эпилепсией (СААЕ, 2015), Национального института здравоохранения США (NICE, 2020) отмена терапии АЭП может быть проведена у пациентов с эпилепсией, у которых ЭП отсутствуют более 2 лет на фоне приема терапии АЭП с учетом предварительной оценки риска рецидива ЭП после отмены терапии [64;145 ].

С 2005 по 2019 гг., были опубликованы 15 зарубежных исследований, посвященных изучению частоты рецидивов ЭП после отмены терапии АЭП, изучающих факторы, влияющие на риски рецидива ЭП у взрослых пациентов с эпилепсией. По результатам данных исследований, частота рецидивов существенно различалась, несмотря на аналогичную продолжительность периода без приступов (ремиссии) до отмены АЭП, вариабельность частоты рецидивов была обусловлена разными факторами. Частота рецидивов составила от 12,4% до 35% у пациентов с продолжительностью ремиссии от 6 до 12 месяцев, от 22,8% до 100% (наибольшая вариабельность) у пациентов с периодом ремиссии 2 года и более и от 57% до 64,6% у пациентов с продолжительностью ремиссии 4 года и более, что было выше, чем у большинства пациентов с более коротким сроком ремиссии. Частота рецидивов в ретроспективных исследованиях была выше, чем в проспективных исследованиях [28;52;63;99;105;114;126;130; 188].

Аналогичным образом в 2015 году Н. Lamberink et al., выявил частоту рецидивов: от 15,3% до 66,1% у пациентов с ремиссией 2 года и более, что было выше у пациентов с частичной ремиссией 1 год и более, чем у пациентов с ремиссией от 2 до 3 лет; следовательно, период ремиссии до отмены терапии АЭП не является единственным фактором, влияющим на прогноз заболевания после отмены АЭП [124].

К сожалению, только в трех из 15 вышеуказанных исследованиях изучалась последовательность проведения отмены АЭП. Данные исследования были проспективными, пациенты с повторной ремиссией в течении 2 лет и более, которым постепенно проводили отмену терапии АЭП в течение 6 месяцев и более; частота рецидивов составила от 22,8% до 49,5% [103;130;188].

В двух других исследованиях сообщалось о высокой частоте рецидивов ЭП у пациентов с ремиссией от 4 лет и более, которым была проведена отмена АЭП в течение более длительного периода [28;149], в то время как у пациентов с ремиссией от 6 месяцев до 12 месяцев (включительно), которым была проведена отмена АЭП в течение более короткого периода, сообщалось о более низкой частоте рецидива. Что не нашло подтверждения в других исследованиях [114], где пациенты наблюдались в течение 2 лет и более, частота рецидивов варьировала от 22,8% до 49,1% [63;130;188], что было ниже, чем частота, о которой сообщалось в исследовании со сроком наблюдения от 3 лет и более (64,6%) [149], и была аналогична по частоте в исследовании с периодом наблюдения от 3 лет и более (46%) [123].

В последних научных публикациях, анализирующих возраст дебюта эпилепсии, сообщается о максимальной частоте рецидивов после отмены терапии АЭП у пациентов с манифестацией эпилепсии в подростковом возрасте (в 1,79 раза выше), реже рецидивы после отмены АЭП отмечались с дебютом заболевания во взрослом возрасте (в 1,34 раза выше), чем у пациентов с манифестацией в раннем детском возрасте [154;184;202].

Анализируя типы ЭП, считается, что пациенты с ФП чаще подвержены рецидивам после отмены терапии АЭП, что подтверждается и другими авторами. Согласно Y. Hawash et al., у 75% пациентов с рецидивом после отмены АЭП наблюдались ФП [98], в работе W. Löscher et al., (2021) было подтверждено, что ФЭ является фактором риска рецидива после отмены АЭП [132].

По данным R. He et al, (2016), были исследованы 200 пациентов с ФЭ с периодом наблюдения один год и более, у которых не было ЭП более 2х лет, общая частота рецидивов составила 49,5% после отмены АЭП, у 79,8% пациентов рецидив приступов наблюдался в течение первых 2-х лет, в то время как у других пациентов рецидив ЭП наблюдался в течение 5 лет после отмены АЭП, и составил около 1%. В этом исследовании риск рецидива ЭП был связан с продолжительностью ремиссии до отмены АЭП, а частота рецидивов у пациентов с ремиссией в течении 2–3 лет, 3–4 года и 4–5 лет была в 2,08, 2,33 и 1,53 раза выше, чем у пациентов с ремиссией  $\geq 5$  лет [103].

Прогноз рецидива вследствие отмены терапии АЭП существенно различается у пациентов с различными эпилептическими синдромами. По результатам однолетнего исследования D. Nealy et al., частота рецидивов составляет 80% у пациентов с ЮАЭ и 100% у пациентов с ЮМЭ [99], что противоречит результатам, полученным в других исследованиях.

Частота отмены терапии АЭП превышает 90% у пациентов с доброкачественной эпилепсией с центрo-темпоральными спайками (РЭ) и ДАЭ; однако риск рецидива после отмены терапии АЭП достаточно высокий у пациентов с ГСП при ЮАЭ и ЮМЭ. Кроме того, частота ремиссии после возобновления терапии АЭП составляет 50% – у пациентов с ЮАЭ и 25% – у пациентов с ЮМЭ [99;151].

Особый интерес представляет длительный катамнез в исследовании J. Geithner, et al., (2012) у 31 обследованных пациента с ЮМЭ, среди которых у 21 (67,7%) наступила ремиссия на фоне приема терапии АЭП в течение более 34 лет наблюдения. Среди девяти пациентов, которые отказались от терапии АЭП, у шести (66,7%) пациентов сохранялась ремиссия ЭП около 19 лет. Полученные результаты говорят о том, что пациенты с ЮМЭ могут отказаться от АЭП после полного контроля над ЭП, а длительный период ремиссии до отмены АЭП может снизить риск рецидива [86].

Немалый интерес представляет корреляция между наличием у пациента с эпилепсией структурного дефекта головного мозга и риском рецидива ЭП после отмены АЭП. Риск рецидива ЭП после отмены терапии АЭП выше у пациентов со структурной патологией головного мозга, верифицированной на МРТ/КТ. В публикациях T. Cardoso et al., (2006), в результате исследования 84 пациентов с ремиссией эпилепсии более 2 лет частота рецидивов после отмены АЭП составила 38% у пациентов с нормальной МРТ, 72% – у пациентов с атрофией гиппокампа [57].

В других исследованиях – T. Morita et al., (2012) (103 пациента с мезиальной височной эпилепсией) [142], T. Fray et al., (2015) (600 пациентов с фармакорезистентной эпилепсией) [80] и M. Boshuisen et al., (2012) (отмена терапии АЭП у 766 пациентов, перенесших гемисферэктомию) [52] у 73–77% пациентов с

МРТ, атрофией/склерозом гиппокампа и другими структурными церебральными дефектами определялась высокая частота рецидивов ЭП после отмены терапии АЭП.

В научной литературе описаны различные факторы риска рецидива ЭП после отмены АЭП: старший возраст пациента, длительное течение эпилепсии, наличие эпилептиформной активности на ЭЭГ [159]. Вопрос отмены терапии АЭП на разных сроках ремиссии и прогнозирование риска рецидива ЭП после отмены терапии АЭП у пациентов, по-прежнему, является одним из самых дискуссионных вопросов в практической эпилептологии.

### **1.5.3. Прогнозирование риска рецидива эпилептических приступов после отмены терапии АЭП**

В настоящее время недостаточно разработаны критерии постепенной отмены терапии АЭП. Требуется проведение дополнительных научных исследований, которые внесут определенную ясность в предположительные сроки рецидива ЭП, прогнозирования рецидивов ЭП после достижения ремиссии у взрослых пациентов с эпилепсией.

В нескольких ретроспективных/проспективных исследованиях и мета-анализах было установлено влияние интериктальной эпилептиформной активности на рецидив ЭП после ремиссии [50;117]. По данным L. Tang, et al., (2017), в результате проведенного мета-анализа 2349 пациентов с эпилепсией, эпилептиформная активность на ЭЭГ до отмены терапии АЭП является наиболее неблагоприятным фактором, способствующим рецидиву ЭП [193], что подтверждают рекомендации Международной федерации клинической нейрофизиологии (IFCN, 2018). Таким образом, можно предположить, что у пациентов с контролируемым ЭП наличие межприступной эпилептиформной активности на ЭЭГ коррелирует с высоким риском повторных ЭП после отмены терапии АЭП [194].

В 2019 году J. Yao et al., провели мета-анализ, в результате которого была выявлена корреляция между результатами ЭЭГ во время отмены АЭП и рецидивом ЭП: у пациентов с эпилептиформной активностью на ЭЭГ наблюдалась более

высокая частота рецидивов ЭП, чем у пациентов с нормальной ЭЭГ во время отмены АЭП [212].

В другом исследовании T. Su et al., было показано, что эпилептиформная активность на ЭЭГ в течение первого года после отмены АЭП может быть прогнозом рецидива ЭП в будущем, поэтому, повторные ЭЭГ исследования целесообразно проводить в течение первого года после отмены терапии АЭП [188].

D. Zou et al., (2023) исследовали взаимосвязь ассоциации гена FAT1 с ФЭ и корреляцию между рецидивом ЭП и стадией экспрессии гена, которая показала, что FAT 1 является потенциальным геном, вызывающим ФЭ. Было высказано предположение, что стадия экспрессии гена является одним из факторов, определяющим продолжительность приема АЭП препаратов. Таким образом, корреляция генотип-фенотип в дальнейшем поможет объяснить механизмы, лежащие в основе фенотипической изменчивости, однако полученные данные требуют проведения дополнительных исследований, являясь весьма перспективным направлением в прогнозировании риска рецидива ЭП после отмены терапии АЭП [215].

Одним из актуальных вопросов в клинической эпилептологии являются модели прогнозирования ремиссии эпилепсии, включающие различные прогностические переменные. По данным S. Lee, S. Koh et al., 2022, в одноцентровом ретроспективном когортном исследовании взрослых пациентов с ЭП был предложен калькулятор оценки риска повторных ЭП (ES-RED) – уравнение прогнозирования. Выявленные факторы и данный калькулятор был нацелен на уменьшение переполненности и задержки пациентов в приемных отделениях корейских клиник за счет быстрого распределения взрослых пациентов с разрешенным ЭП. Алкоголизм, семейный анамнез, возраст, пол, количество ЭП до госпитализации и уровни рН, бикарбоната, молочной кислоты, натрия и кальция в венозной крови были связаны с ранним рецидивом ЭП. Согласно полученным данным, результаты нейровизуализации и электроэнцефалографии статистически не коррелировали с риском рецидива ЭП, в отличие от лабораторных показателей, которые могут прогнозировать риск рецидива ЭП. В настоящее время в зарубежных клиниках

применяют компьютеризированные системы прогнозирования повторных ЭП, которые анализируют лабораторные значения с калькулятором ES-RED., который может быть применен в качестве системы принятия решений с использованием искусственного интеллекта с помощью методов компьютерной обработки данных [128].

#### **1.5.4 Влияние рецидива ЭП на качество жизни взрослых пациентов с эпилепсией**

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), КЖ определяется как восприятие человеком своего положения в жизни в контексте культуры и системы ценностей, в которых он живет, в соответствии с целями, ожиданиями, нормами и заботами [200], показатели КЖ имеют большое значение для определения состояния здоровья пациентов и эпилепсии в целом.

Для оценки КЖ разработаны шкалы с различными психометрическими параметрами, такие как вопросник ВОЗ по качеству жизни (WHOQOL), европейская шкала КЖ (European Quality of Life Questionnaire EQ-5D-3L) шкала для КЖ пациентов с эпилепсией в различных модификациях (QOLIE) и другие [95].

Социальные проблемы, наличие выраженных поведенческих расстройств, продолжительность и высокая частота ЭП, большое количество принимаемых АЭП негативно влияют на КЖ пациента с эпилепсией [27;91;95].

В рамках когортного исследования в Индии оценивалось КЖ пациентов с эпилепсией, получающих терапию АЭП амбулаторно ( $n = 97$ ), и КЖ пациентов, получающих медицинскую помощь в медицинских клиниках ( $n = 76$ ), КЖ оценивали в начале исследования и после 24 месяцев лечения эпилепсии, используя европейскую шкалу КЖ (EQ-5D-3L). Результаты исследования показали, что эпилепсия оказывает негативное влияние на КЖ, однако более высокий уровень КЖ был у пациентов в группе, получавших терапию АЭП амбулаторно, по сравнению с группой пациентов, получавших лечение в рамках стационара, но разница не была статистически значимой [169].

По данным А. Kazeem et al., (2020) доказано, что семейное положение (отсутствие брака), длительная продолжительность эпилепсии и наличие ментальных расстройств достоверно снижают показатель КЖ ( $p=0,003$ ) [35].

По результатам другого рандомизированного контролируемого исследования, целью которого было установление эффекта кетогенной диеты (КД) на КЖ пациентов с фармакорезистентной эпилепсией (шкала КЖ у пациентов с эпилепсией-89 (QOLIE-89) установлено, что пациенты, получающие КД, увеличили общий балл QOLIE-89 на 10 баллов по сравнению с контрольной группой ( $p=0,002$ ). Это говорит о том, что пациенты со снижением частоты ЭП на фоне принимаемой КД, отметили улучшение КЖ [120].

В настоящее время остаются недостаточно изученными факторы, влияющие на КЖ пациентов с рецидивом ЭП после достижения ремиссии. Возможность оценки КЖ пациентов с рецидивом ЭП после достижения ремиссии отражает дальнейший исход заболевания, а полученные результаты могут быть использованы для улучшения лечения и достижения длительной ремиссии.

### **1.6. Сопутствующие заболевания у взрослых пациентов с рецидивом приступов после достижения ремиссии**

Сопутствующие заболевания у пациентов с эпилепсией способствуют неблагоприятному течению эпилепсии и могут приводить к инвалидизации и даже ранней смертности [160].

Среди коморбидных состояний у пациентов с эпилепсией доминируют различные психиатрические расстройства от 20% до 70% случаев (аффективные расстройства, тревожные расстройства, психозы, расстройства аутистического спектра, когнитивные нарушения и другие), из которых тревожные и депрессивные расстройства являются наиболее значимыми [100;143].

По данным F. Jose et al., в Канаде доля распространенности хронических соматических заболеваний у пациентов с эпилепсией значительно выше, чем в популяции в целом. Кроме того, пациенты с эпилепсией имеют в 2–5 раз выше риск появления инсульта, мигрени, болезни Альцгеймера, заболеваний желудочно-

кишечного тракта, недержания мочи и синдрома хронической усталости (табл. 10) [195].

Таблица 10.

## Сопутствующая соматическая патология у пациентов с эпилепсией

(J. Téllez-Zenteno et al., 2005)

Нозология	Коэффициент распространности CHS (95% CI)	Коэффициент распространности NPHS (95% CI)
Патология ЖКТ (язвенная болезнь желудка) *	2,5 (2,0–3,2)	2,7 (2,1–3,4)
Инсульт*	3,9 (2,7–5,3)	4,7 (3,4–6,2)
Патология МВС (Энурез)*	3,2 (2,4–4,1)	4,4 (3,5–5,5)
Заболевания кишечника (болезнь Крона/колит)*	2,0 (1,4–2,7)	3,3 (2,4–4,3)
Патология щитовидной железы	1,6 (1,3–2,1)	1,3 (0,9–1,7)
Онкологические заболевания	1,4 (0,9–2,1)	1,2 (0,7–2,1)
Глаукома	1,2 (0,7–1,9)	1,1 (0,6–1,9)
Синдром хронической усталости	4,1 (2,8–5,7)	—
Бронхиальная астма	1,4 (1,1–1,7)	1,1 (0,8–1,3)
Артериальная гипертензия	1,1 (0,9–1,3)	1,9 (1,7–2,2)
Мигрень*	2,0 (1,7–2,3)	2,6 (2,2–3,0)
Хронический бронхит/эмфизема*	2,9 (2,0–4,0)	1,9 (1,3–2,5)
Сахарный диабет	1,2 (0,9–1,6)	1,6 (1,2–2,0)

Болезнь сердца*	2,3 (1,9–2,7)	1,8 (1,4–2,3)
Болезнь Альцгеймера и другие деменции	—	4,3 (2,7–7,4)
*Значительно более распространен при эпилепсии в обоих исследованиях, PR, коэффициент распространенности; CI, доверительный интервал; Community Health Survey (CHS, N = 130882) - обследование общественного здравоохранения; National Population Health Survey (NPHS, N = 49,000) - национальное обследование состояния здоровья населения		

Определенный интерес представляет анализ высокой частоты встречаемости синдрома хронической усталости у пациентов с эпилепсией. Возможно, существует некоторая взаимосвязь между хронической усталостью и психическими расстройствами, которые чаще встречаются у пациентов с эпилепсией, чем у населения в целом. Однако возможные объяснения причины появления синдрома хронической усталости отсутствуют.

Коморбидные расстройства могут быть следствием побочных эффектов терапии АЭП (например, часто увеличение веса) и преимущественно у пациентов с генетической предрасположенностью к ожирению [213], кроме того, астено-невротический синдром является частым побочным эффектом АЭП [81;196].

A. Suller Marti et al., (2022) выявили причинно-следственную связь между эпилепсией и артериальной гипертензией, которая по-видимому объясняется наличием у пациента с эпилепсией эпилептогенных поражений цереброваскулярного генеза [83;188].

Высокая распространенность желудочно-кишечных нарушений у пациентов с эпилепсией может быть объяснена побочными эффектами терапии АЭП, в особенности у пациентов, использующих АЭП первого поколения [38].

Рекомендованные и не рекомендованные АЭП с учетом сопутствующей патологии представлены в табл. 11 [79].

Выбор АЭП у взрослых пациентов с эпилепсией, с учетом сопутствующих заболеваний [79]

Сопутствующие заболевания	Рекомендуемые АЭП	АЭП, которых следует избегать
Ожирение	Топирамат	Вальпроат
	Зонисамид	—
Депрессия	Ламотриджин	Леветирацетам
	Вальпроат	—
Когнитивная дисфункция	Ламотриджин	Топирамат
	Леветирацетам	Зонисамид
	—	Вальпроат
Мигрень	Вальпроат	—
	Топирамат	—
	Ламотриджин	—

Контроль над ЭП является приоритетным в лечении эпилепсии, а лечение и профилактика сопутствующей патологии является не менее важной задачей для улучшения КЖ пациентов с эпилепсией [146].

Необходимо дальнейшее изучение сопутствующих заболеваний у взрослых пациентов с эпилепсией. Соматическая патология может агgravировать неблагоприятное течение эпилепсии и, как результат, иметь неблагоприятный прогноз для пациентов с эпилепсией. Кроме того, наличие различных соматических заболеваний может сочетаться с низким КЖ и преждевременной ранней смертностью [82].

Актуальным является повышение осведомленности врачей-неврологов, врачей первичного звена здравоохранения о необходимости коррекции и лечения

сопутствующей патологии у взрослых пациентов с эпилепсией, используя мультидисциплинарный подход и современные клинические рекомендации [4].

К настоящему времени ремиссия и рецидивы ЭП у взрослых пациентов, как единая комплексная проблема изучены недостаточно. Отсутствуют актуальные данные о частоте рецидива ЭП у пациентов с различными формами эпилепсии. Внимание большинства исследователей как правило сосредоточено на единственном факторе риска рецидива ЭП, ограничено конкретной нозологической формой и продолжительностью заболевания. В научной литературе не кластеризированы клинические паттерны рецидива ЭП. Представляет несомненный интерес изучение клинико-анамнестических особенностей, различных современных методов диагностики у пациентов с рецидивом ЭП. В отечественной литературе данные о коморбидности у пациентов с рецидивом ЭП и оценка качества жизни у взрослых пациентов с эпилепсией описаны фрагментарно и требуют уточнения. Кроме того, отсутствуют методики, позволяющие определить прогноз течения заболевания.

Таким образом, изучение ремиссии и рецидивов ЭП у взрослых пациентов с эпилепсией является актуальной задачей, решение которой направлено на совершенствование лечения взрослых пациентов с различными формами эпилепсии, и будет способствовать улучшению качества их жизни.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Методология и методы исследования

Исследование являлось двунаправленным (ретроспективно-проспективным).

**Предметом** исследования было течение эпилепсии у взрослых пациентов, перенесших рецидив ЭП после достижения ремиссии.

**Объект исследования.** Взрослые пациенты с рецидивом эпилептических приступов после достижения ремиссии.

### 2.2. Дизайн исследования

Исследование проводилось на базе ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. В рамках работы с 2015 по 2021 годы обследовано 935 взрослых пациентов с эпилепсией, среди них 215 пациентов у которых констатировано достижение спонтанной или медикаментозной ремиссии с последующим рецидивом ЭП были включены в исследование (107 мужчин и 108 женщин), в возрасте от 25 до 82 лет. Диагноз был достоверно подтвержден клиническими, лабораторными и инструментальными методами.

Обследованные пациенты или их законные представители подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Протокол информированного согласия одобрен Комитетом по этике научных исследований при ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (протокол № 15 от 07.10.2021).

Обследование пациентов состояло из нескольких этапов. Проводился соматический и неврологический осмотр пациентов, оценка эффективности коррекции терапии АЭП. Проанализирована история заболевания по данным анамнеза и медицинской документации в катамнезе у всех пациентов. Объективный контроль эффективности терапии проводился на основании анамнеза и дневника ЭП, ведение которого было рекомендовано всем пациентам. Стандартизированный дневник ЭП включал в себя: данные о ЭП (частота, тип), факт приема АЭП, дозы. В случае снижения частоты ЭП менее, чем на 50%, терапия считалась неэффективной, при уменьшении количества ЭП более, чем на 50% отмечался значимый эффект, при

полном контроле над ЭП (100%) – ремиссия. Все пациенты наблюдались амбулаторно, катамнез 5 лет. Полученные данные систематизированы в виде формализованной истории болезни и рабочей таблицы на бумажных и электронных носителях.

Для решения задачи № 1 пациенты на основании клинических особенностей течения заболевания и различных паттернов рецидива ЭП были разделены на четыре группы.

Для решения задачи № 2 все пациенты, достигшие 100% ремиссии (n=67), были разделены на подгруппы в зависимости от срока достижения ремиссии. В группу ранней ремиссии (в течение одного года терапии АЭП) вошли 50 (74,6%) пациентов. В группу поздней ремиссии вошли 17 (25,4%) пациентов.

Для решения задач № 3 – 5 все пациенты были разделены на две группы. В группу с благоприятным прогнозом (прогноз «+») вошли пациенты со 100% ремиссией или снижением частоты ЭП более, чем на 50% (n=115). В группу с неблагоприятным прогнозом (прогноз «-») вошли пациенты, у которых, несмотря на проводимую терапию АЭП, не удалось достигнуть более, чем на 50% снижения частоты ЭП (n=100).

В соответствии с задачей № 6 разработана шкала Оценки вероятности достижения ремиссии у взрослых пациентов с рецидивом ЭП, основанная на анализе выявленных предикторов ремиссии эпилепсии и факторов рецидива ЭП с учетом их значимости. Для проверки чувствительности и специфичности шкалы проведен ROC-анализ.

### **2.3. Критерии включения и исключения в исследование**

Критерии включения в исследование:

- Пациенты старше 18 лет;
- Диагноз эпилепсии, установленный в соответствии с критериями МПЭЛ;
- Наличие рецидива ЭП после достижения ремиссии (отсутствия ЭП в течение периода, в 5 и более раз превышающего средний интервал между ЭП, оцененного на основании опроса пациентов и изучения дневника приступов).

Критерии невключения в исследование:

- Пациенты моложе 18 лет;
- Наличие неэпилептических приступов любой этиологии;
- Некомплаентность пациентов;
- Отсутствие информированного согласия.

Критерии исключения из исследования:

- Отсутствие возможности со стороны пациента или официальных представителей продолжить проведение всех запланированных в исследовании мероприятий.

#### 2.4. Основная характеристика пациентов, включенных в исследование

Возраст пациентов на момент обследования варьировал от 25 до 82 лет, возрастная характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 12.

Таблица 12.

Распределение пациентов с различными формами эпилепсии, перенесших рецидив эпилептических приступов после достижения ремиссии, по полу и возрасту

Возраст на момент исследования (лет)	n=215	М, n=107	Ж, n=108
25-34	61 (28,4%)	32 (29,9%)	29 (26,9%)
35-44	81 (37,7%)	38 (35,5%)	43 (39,8%)
45-54	28 (13,0%)	14 (13,1%)	14 (13,0%)
55-64	25 (11,6%)	11 (10,3%)	14 (13,0%)
65 и старше	20 (9,3%)	12 (11,2%)	8 (7,4%)

Гистограмма распределения представлена на рисунке 1. Средний возраст пациентов составил  $43,2 \pm 12,8$  лет.

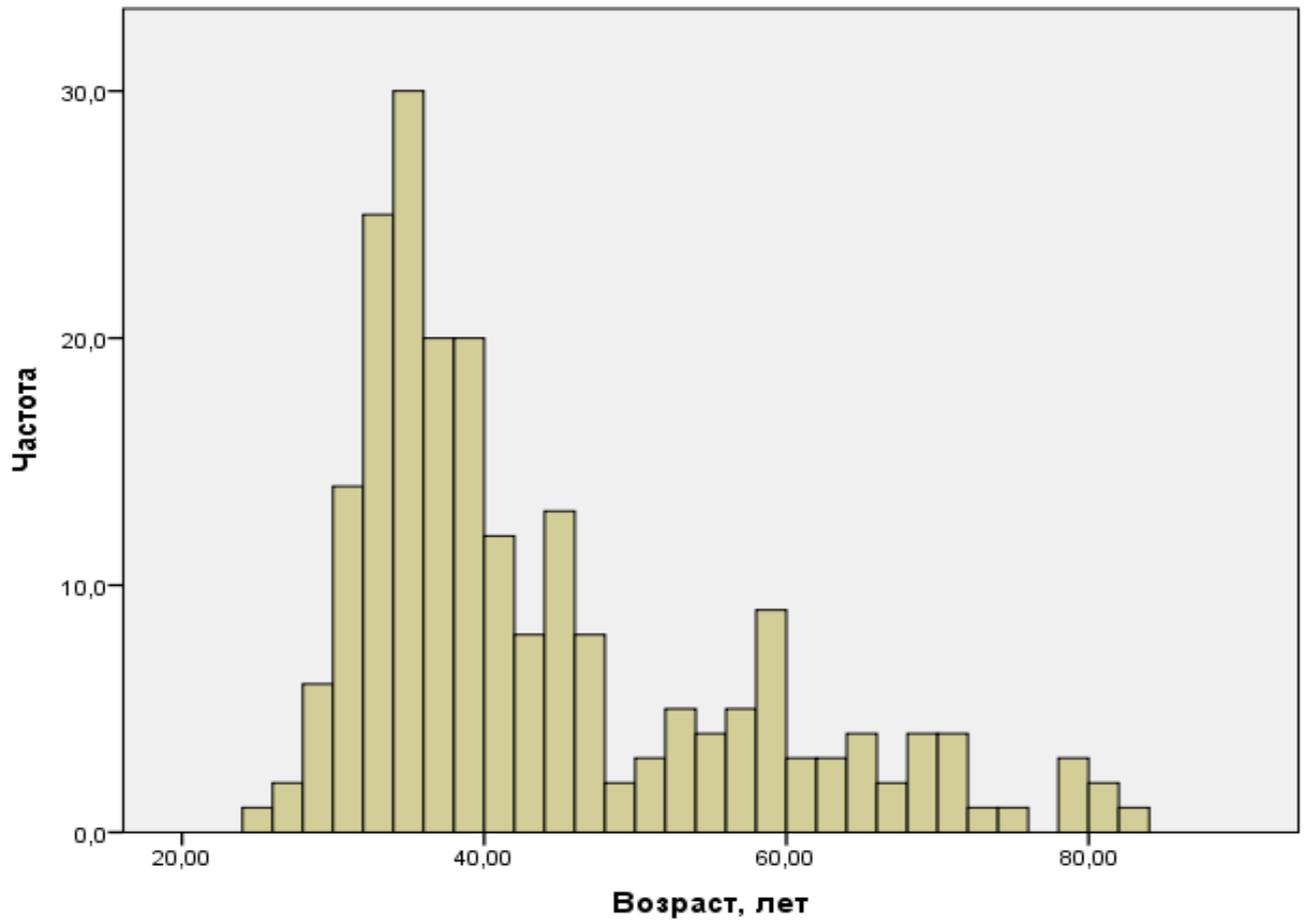


Рисунок 1. Гистограмма распределения пациентов по возрасту

Возраст дебюта эпилепсии у обследованных пациентов варьировал от 0 до 66 лет, у большей части пациентов дебют эпилепсии происходил в возрасте до 20 лет, как видно из гистограммы распределения (рис. 2).

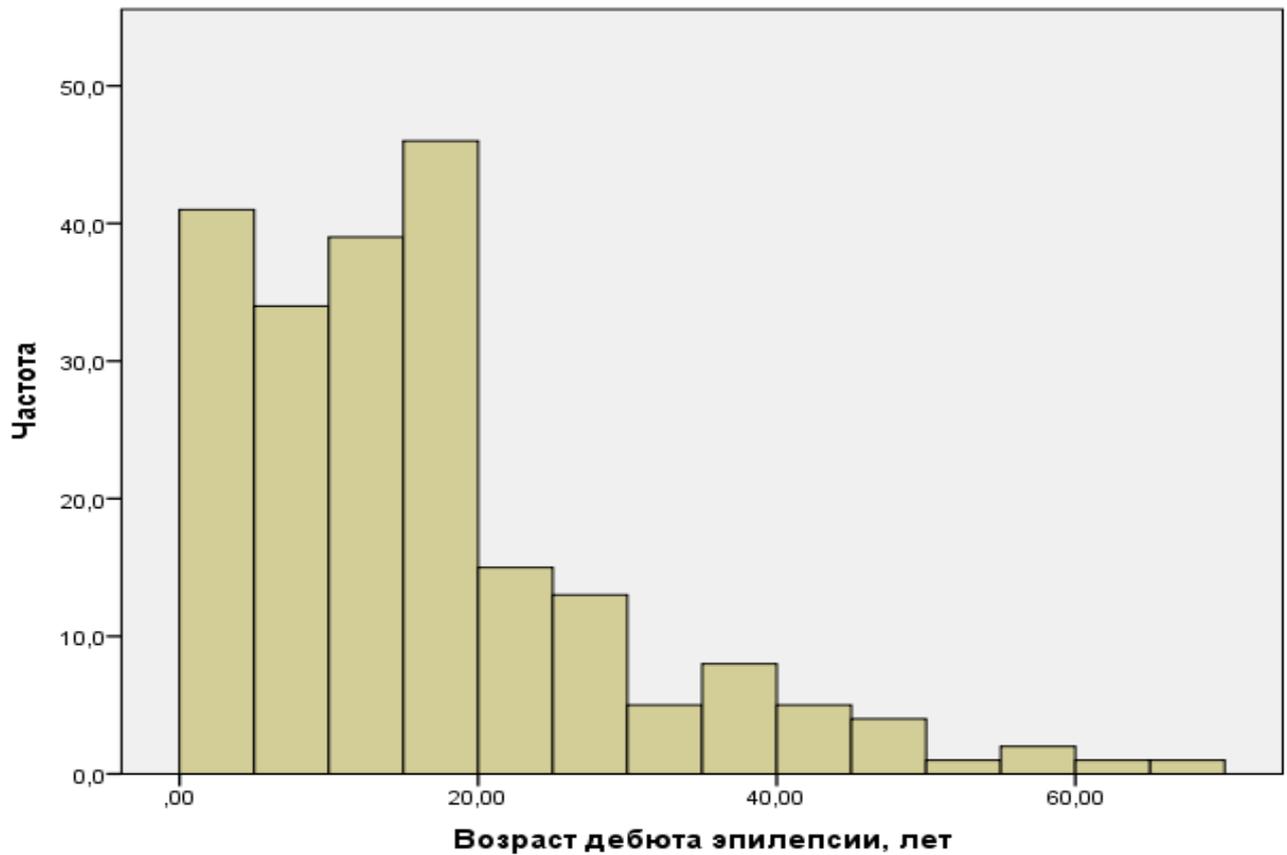


Рисунок 2. Гистограмма распределения пациентов по возрасту дебюта заболевания

Подробная характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 13. Средний возраст дебюта эпилепсии у пациентов составил  $15,6 \pm 12,9$  лет.

Таблица 13.

Возраст дебюта эпилепсии у пациентов с различными формами эпилепсии, перенесших рецидив эпилептических приступов после достижения ремиссии

Возраст на момент дебюта (лет)	n=215	М, n=107	Ж, n=108
до 2	22 (10,2%)	12 (11,2%)	10 (9,3 %)
2–9	53 (24,7%)	22 (20,6%)	31 (28,7 %)
10–19	85 (39,5%)	44 (41,1%)	41 (38,0 %)
20–29	28 (13,0%)	15 (14,0%)	13 (12,0 %)

30–39	13 (6,0%)	5 (4,7%)	8 (7,4 %)
40–49	9 (4,2%)	4 (3,7%)	5 (4,6 %)
50–59	3 (1,4%)	3 (2,8%)	0
60–69	2 (0,9%)	2 (1,9%)	0

Общая длительность течения эпилепсии у обследованных пациентов варьировала от 3 до 72 лет, подробная характеристика пациентов представлена в табл. 14. Средняя общая длительность течения эпилепсии у пациентов составила  $24,9 \pm 11,7$  лет.

Таблица 14.

Длительность течения эпилепсии у пациентов с различными формами эпилепсии, перенесших рецидив эпилептических приступов после достижения ремиссии

Длительность (лет)	n=215	М, n=107	Ж, n=108
до 5	4 (1,9%)	0	4 (3,7%)
5–9	10 (4,7%)	7 (6,5%)	3 (2,8%)
10–14	20 (9,3%)	6 (5,6%)	14 (13,0%)
15–19	38 (17,7%)	23 (21,5%)	15 (13,9%)
20–24	47 (21,9%)	21 (19,6%)	26 (24,1%)
25–29	39 (18,1%)	21 (19,6%)	18 (16,7%)

30-34	17 (7,9%)	11 (10,3%)	6 (5,6%)
35-39	20 (9,3%)	9 (8,4%)	11 (10,2%)
40 и более	20 (9,3%)	9 (8,4%)	11 (10,2%)

## 2.5. Методы исследования

### Общеклинические методы исследования:

Клинико-неврологическое исследование включало оценку соматического, неврологического статуса.

Эпилепсия классифицирована в соответствии с рекомендациями Международной противоэпилептической Лиги (МПЭЛ, 2017 в модификации). Общее соотношение генетической, структурной и неуточненной эпилепсии принципиально не отличалось от данных ведущих эпидемиологических исследований (Singh G. et al., 2020), что позволяет говорить о том, что включенные в исследование пациенты (по обращаемости в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского) представляют собой репрезентативный срез взрослых пациентов с эпилепсией.

Всем пациентам проводился мониторинг концентрации АЭП в крови, общий и биохимический анализ крови в динамике. Основным методом оценки КЖ являлось анкетирование с использованием опросника Qolie-10, кроме того, проводился анализ физического, психологического и социального функционирования, в зависимости от неврологического исхода эпилепсии.

### Специальные инструментальные методы исследования:

МРТ/КТ проводилась для выявления структурных изменений головного мозга и оценки степени их эпилептогенности у 215 пациентов. В соответствии с рекомендациями РПЭЛ [1], структурные изменения были классифицированы на эпилептогенные, условно-эпилептогенные и неэпилептогенные.

Комплексное исследование магнитно-резонансной нейровизуализации проводилось на магнитно-резонансном томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Тл, (n=146). Для оценки состояния вещества головного мозга использовался стандартный алгоритм МР-исследования в режимах T1-, T2-ВИ и FLAIR в аксиальной, коронарной и сагиттальной плоскостях. Для оценки структурных изменений парагиппокампальной области использовались последовательности T2 и FLAIR в специальном гиппокампальном позиционировании срезов в косо-коронарной проекции с толщиной срезов 2 мм.

КТ применялась при противопоказаниях к проведению МРТ (наличие магнитных имплантов, кардиостимулятора, при высокоплотных кальцинированных дефектах ГМ), с помощью мультиспирального компьютерного томографа (n=69).

В соответствии с рекомендациями экспертного Совета по нейрофизиологии РПЭЛ [22], данные электроэнцефалографии были классифицированы на региональную эпилептиформную активность (ЭА), генерализованную ЭА, неспецифические изменения ЭЭГ, нормальная ЭЭГ. Критерии градаций ЭЭГ-изменений базировались на классификации ЭЭГ по Людерс [134].

ЭЭГ выполнена по стандартной методике с использованием 16-канального электроэнцефалографа «Энцефалан-ЭЭГА» (Медиком-МТД) по международной системе «10-20», продолжительностью регистрации не менее 30 минут. Исследование проводилось всем пациентам на момент первого обращения и в динамике (100%).

Видео-ЭЭГ мониторинг (ВЭМ) проведен 78,6% исследуемых пациентов с регистрацией ЭЭГ сна и бодрствования синхронно с видеозаписью поведения пациента в режиме реального времени. В приступной и межприступной ЭЭГ оценивалась степень изменения фоновой активности головного мозга, наличие фокальной, генерализованной или мультифокальной эпилептиформной активности.

## **2.6. Методы статистической обработки данных**

Статистический анализ выполняли в программе IBM SPSS Statistics v 25.0 (IBM corp., USA) и в программе GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, США). Поскольку распределение количественных данных отличалось от нормального,

данные представляли как медианы с интерквартильным размахом. Для определения статистической значимости различий в двух группах использовали тест Манна-Уитни, в трех и более группах – тест Краскела-Уоллиса с апостериорным тестом Данна. Качественные данные представляли как абсолютное значение и процент. Для сравнения качественных данных использовали точный тест Фишера (в двух группах) с апостериорным тестом Шидака или критерием Кохрана-Мантеля-Хензеля в трех и более группах. Для оценки качества полученных моделей использовали ROC-анализ с определением площади под кривой, чувствительностью и специфичностью модели. Для оценки вклада различных факторов при построении предиктивной шкалы использовали отношение рисков в случае наличия статистической значимости и нормированное отношение рисков в случае отсутствия статистической значимости отдельного признака. Статистически значимым был установлен уровень вероятности ошибки первого рода менее 5% ( $p < 0,05$ ).

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1. Частота рецидива ЭП у взрослых пациентов с эпилепсией после достижения ремиссии. Основные паттерны рецидива ЭП

Из 935 пациентов, обратившихся за специализированной неврологической помощью в ГБУЗ МО МОНИКИ им М.Ф. Владимирского (директор – к.м.н. К.Э. Соболев), было отобрано 215 взрослых пациентов (23%) с эпилепсией, у которых было констатировано достижение спонтанной или медикаментозной ремиссии с последующим рецидивом ЭП – 107(49,8%) мужчин и 108(50,2%) женщин.

Отбор пациентов проводился на базе консультативно-диагностического Центра (руководитель отделения – В.Г. Винокуров) и неврологического отделения (руководитель отделения – к.м.н. О.Э. Фурман) ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

В I группу (n=80) были включены пациенты, у которых ЭП возобновились после воздействия провоцирующих факторов, имеющих четкую причинно-следственную связь с рецидивом ЭП:

- снижение дозы АЭП (68,75%);
- ЧМТ (10,0%);
- замена оригинального АЭП на аналог (6,25%);
- употребление алкоголя (5,0%);
- депривация сна (2,5%);
- смена АЭП (2,5%);
- медицинские вмешательства (2,5%);
- лихорадка (1,25%);
- стресс (1,25%).

Во II группу (n=47) вошли пациенты с рецидивом ЭП после «медового месяца», критериями диагностики которого было прекращение ЭП длительностью от 4 недель до 6 месяцев, имеющее четкую причинно-следственную связь с назначением нового АЭП с последующим рецидивом через несколько месяцев;

В III группу (n=60) отнесены пациенты с ремиссией от 6 месяцев до 3 лет, на терапии АЭП, закончившейся спонтанным рецидивом ЭП;

В IV группу (n=28) отнесены пациенты на терапии АЭП с ремиссией ЭП от 3 до 5 лет, причиной рецидива ЭП, у которых являлась отмена терапии АЭП лечащим врачом.

### **3.2 Клинико-анамнестические и диагностические особенности взрослых пациентов с различными паттернами рецидива ЭП**

#### **3.2.1 Клинико-анамнестическая характеристика, частота сопутствующих соматических заболеваний**

Проанализировано течение эпилепсии, динамика ремиссий и рецидива ЭП у пациентов, включенных в исследование (табл. 15). Возраст на момент исследования статистически значимо различался в группах сравнения ( $p < 0,001$ ). Так, пациенты II группы были наиболее возрастными, а пациенты I и IV групп – наиболее молодыми. Возраст на момент дебюта эпилепсии также был различным ( $p = 0,024$ ). Так, более половины пациентов II группы были совершеннолетними на момент дебюта заболевания, тогда как в остальных группах этот показатель варьировал приблизительно от четверти до трети всех пациентов. Срок от дебюта заболевания до достижения ремиссии был наименее продолжительным у пациентов I и III групп, тогда как у пациентов II и IV групп этот показатель был значительно больше ( $p < 0,001$ ).

Наибольшая длительность ремиссии была отмечена у пациентов III группы, наименьшая – у пациентов II группы ( $p < 0,001$ ). Срок от дебюта заболевания до развития рецидива ЭП был наибольшим у пациентов III группы, а наименьшим – у пациентов I и II групп ( $p < 0,001$ ). Общая длительность эпилепсии была выше у пациентов III группы, по сравнению с пациентами I и II групп ( $p = 0,001$ ).

Таким образом, можно заключить, что в каждой группе пациенты имели несколько отличающийся профиль течения, ремиссии и рецидива эпилепсии.

Для пациентов I группы был характерен дебют эпилепсии в более молодом возрасте, быстрое наступление ремиссии и относительно продолжительное её течение.

Для пациентов II группы был характерен более зрелый возраст дебюта эпилепсии, длительное время от дебюта заболевания до наступления ремиссии и крайне непродолжительное её течение. Эту группу пациентов можно характеризовать как группу с наименее благоприятным течением эпилепсии среди пациентов, включенных в исследование.

Для пациентов III группы был характерен дебют эпилепсии в более молодом возрасте, быстрое наступление ремиссии и продолжительное её течение. По динамике течения эпилепсии пациенты III группы были во многом похожи на пациентов I группы, однако длительность ремиссии у пациентов III группы была в несколько раз больше, чем у пациентов I группы. Эту группу пациентов можно характеризовать как группу с наиболее благоприятным течением эпилепсии среди пациентов, включенных в исследование.

Для пациентов IV группы был характерен средний возраст дебюта эпилепсии, длительное время от дебюта до наступления ремиссии и достаточно непродолжительное её течение. По динамике течения эпилепсии пациенты IV группы были немного похожи на пациентов II группы, однако нельзя заключить, что они были полностью похожи.

Кроме того, фебрильные приступы в раннем детстве были характерны для небольшого числа пациентов I и II групп, 20,0% пациентов III группы и 35,7% пациентов IV группы. Семейный анамнез по эпилепсии был отягощён у 51 (23,7%) пациента (табл. 15).

Таблица 15.

Динамика течения эпилепсии (ремиссии и рецидива) у взрослых пациентов с рецидивом эпилептических приступов после достижения ремиссии

Особенности течения эпилепсии	Группа I n=80	Группа II n=47	Группа III n=60	Группа IV n=28	p
Возраст пациента на момент исследования (лет)	35,5 (33,0–41,8)	45,0 <sup>1</sup> (36,0–61,0)	40,0 <sup>1</sup> (35,3–51,5)	37,5 (33,0–45,0)	<0,001

Возраст пациента на момент дебюта (лет)	12,0 (8,0–17,8)	18,0 <sup>3</sup> (10,0–29,0)	12,5 (2,0–20,0)	15,0 (6,0–19,0)	0,024
Срок от дебюта эпилепсии до ремиссии (лет)	1,0 >(0–3,0)	3,0 <sup>1,3</sup> (1,0–5,0)	1,0 (0–4,0)	4,0 <sup>1,3</sup> (2,0–6,0)	<0,001
Длительность ремиссии (месяцев)	31,0 (15,0–48,0)	6,0 <sup>1</sup> (2,0–10,0)	120,0 <sup>1,2</sup> (60,0–180,0)	21,0 <sup>2,3</sup> (9,0–45,0)	<0,001
Срок от дебюта эпилепсии до рецидива (лет)	3,7 (2,3–7,4)	3,2 (1,7–5,6)	11,9 <sup>1,2</sup> (6,1–19,0)	6,1 <sup>2</sup> (3,8–10,0)	<0,001
Общая длительность эпилепсии (лет)	20,5 (16,3–27,0)	20,0 (15,0–32,0)	27,5 <sup>1,2</sup> (21,3–36,0)	24,0 (18,3–31,5)	0,001
Фебрильные приступы в детстве	3 (3,8%)	4 (8,5%)	12 (20,0%) <sup>1</sup>	10 (35,7%) <sup>1,2</sup>	<0,001
<p><i>Примечания: Результаты множественного попарного сравнения с поправкой Данна (для количественных данных) / Шидака (для качественных данных):</i></p> <p><i>1 – статистически значимые различия с группой I;</i></p> <p><i>2 – статистически значимые различия с группой II;</i></p> <p><i>3 – статистически значимые различия с группой III;</i></p> <p><i>4 – статистически значимые различия с группой IV.</i></p>					

Данные клинико-anamнестических и инструментальных методов исследований позволили определить причину дебюта эпилепсии у 68,8% пациентов, у остальных 31,2% этиологию заболевания установить не удалось (табл. 16). Наиболее часто была отмечена структурная эпилепсия, диагностированная у 87 (40,5%) пациентов. Генетическая эпилепсия была выявлена у 48 (22,3%) пациентов. Реже встречались метаболическая, иммунная и инфекционная формы эпилепсии.

При межгрупповом сравнении было выявлено, что частота структурной, генетической и неуточненной форм эпилепсии значительно различалась в группах сравнения. Так, структурная эпилепсия значительно реже встречалась у пациентов I группы ( $p < 0,001$ ). Генетическая эпилепсия преобладала у пациентов I и IV групп и редко была диагностирована у пациентов II и III групп ( $p < 0,001$ ). Неуточненная эпилепсия значительно реже встречалась у пациентов IV группы ( $p = 0,011$ ).

Таким образом, можно заключить, что в каждой группе пациенты имели несколько отличающийся профиль этиологии эпилепсии.

Для пациентов I группы было характерно преобладание генетической и неуточненной форм эпилепсии. Для пациентов II и III групп было характерно преобладание структурной, реже – неуточненной эпилепсии. У пациентов IV группы чаще встречалась как структурная, так и генетическая форма эпилепсии, тогда как неуточненная форма эпилепсии имела место в единичных случаях.

Таблица 16.

Этиология эпилепсии у взрослых пациентов, перенесших рецидив эпилептических приступов после достижения ремиссии

Этиология эпилепсии	Группа I n=80	Группа II n=47	Группа III n=60	Группа IV n=28	p
Структурная	16 (20,0%)	26 (55,3%) <sup>1</sup>	32 (53,3%) <sup>1</sup>	13 (46,4%) <sup>1</sup>	<0,001
Неуточненная	31 (38,8%) <sup>4</sup>	14 (29,8%)	20 (33,3%) <sup>4</sup>	2 (7,1%)	0,011
Генетическая	30 (37,5%)	3 (6,4%) <sup>1,4</sup>	4 (6,7%) <sup>1,4</sup>	11 (39,3%)	<0,001
Метаболическая	3 (3,8%)	1 (2,1%)	3 (5,0%)	1 (3,6%)	0,956
Иммунная	0	2 (4,3%)	0	1 (3,6%)	0,074
Инфекционная	0	1 (2,1%)	1 (1,7%)	0	0,451

*Примечания: Результаты множественного попарного сравнения с поправкой Шидака:*

*1 – статистически значимые различия с группой I;*

*4 – статистически значимые различия с группой IV.*

При анализе семиотики ЭП (табл. 17) у пациентов, включенных в исследование, наиболее часто встречались вторично-генерализованные судорожные приступы (ВГСП) с фокальным дебютом, которые имели место у 98 (45,6%) пациентов. Генерализованные моторные ЭП были диагностированы у 71 (33,0%) пациента, фокальные моторные ЭП – у 21 (9,8%) пациентов. Другие ЭП у пациентов, включенных в исследование, были диагностированы у небольшого числа пациентов.

При межгрупповом сравнении было выявлено, что ВГСП с фокальным дебютом чаще были диагностированы у пациентов II группы, чем у пациентов I и III групп. Генерализованные моторные ЭП значимо чаще встречались у пациентов III группы, чем у пациентов II и IV групп. Абсансы также чаще встречались у пациентов I, чем у пациентов II и III групп (рис. 3).

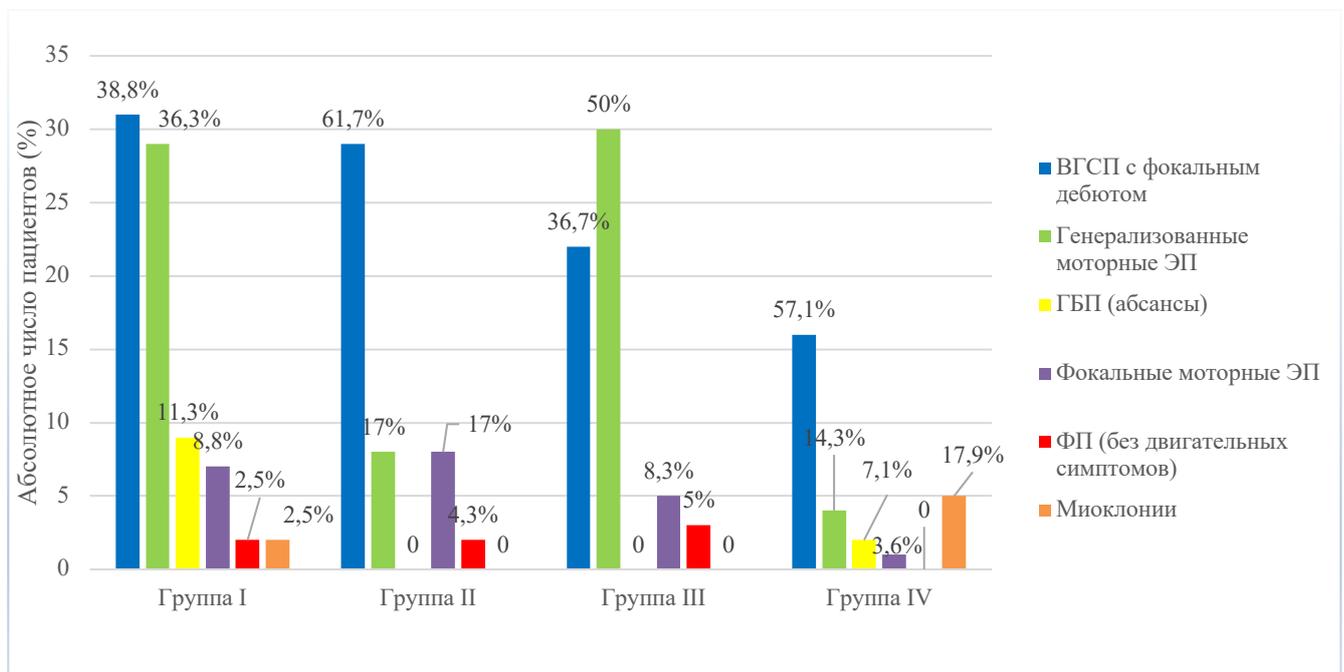


Рисунок 3. Семиология ЭП у взрослых пациентов с эпилепсией, перенесших рецидив ЭП после достижения ремиссии

В результате проведенного обследования эпилепсия была классифицирована на фокальную, генерализованную и неуточненную (рис. 4). Согласно полученным данным, фокальная форма эпилепсии встречалась во II и III группе значительно чаще, чем в I группе пациентов, в которой, напротив, чаще встречалась генерализованная тип эпилепсия.

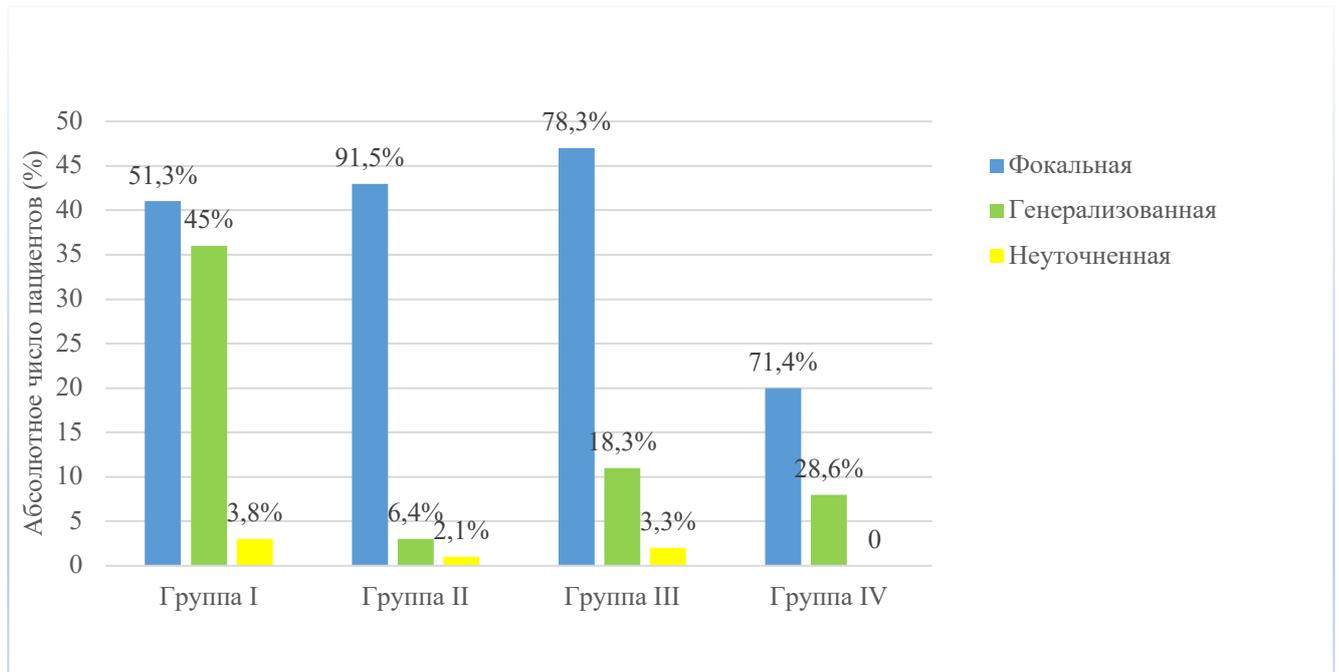


Рисунок. 4 Формы эпилепсии у взрослых пациентов, перенесших рецидив ЭП после достижения ремиссии

Оценена частота ЭП у пациентов, включенных в исследование (рис. 5). Чаще во всех группах пациенты имели ЭП с частотой несколько раз в месяц ( $118/215 = 54,9\%$ ). Один раз в год или реже ЭП были у 24 (11,2%) пациентов, несколько раз в год – у 38 (17,7%) пациентов, у 34 (15,8%) пациентов ЭП были ежедневными. Обращает на себя внимание большое число пациентов с ежедневными ЭП во II и IV группе (29,8% и 21,4%, соответственно), тогда как в III группе ежедневные ЭП имели место только у 6,7% пациентов. Для сравнения, в своем исследовании S. Kumar et al., (2017), описал частоту ЭП для генерализованной эпилепсии: ежедневные – 0,85%, еженедельные – 2,6%, ежемесячные – 7,7% и каждые 3–12 месяцев – 25,6%, каждые 1-2 года – 61,54%. Частота ЭП при фокальной эпилепсии: ежедневные – 6,01%,

еженедельные – 12,5%, ежемесячные – 14,6%, каждые 3–12 месяцев – 27,6%, каждые 1-2 года – 37,7% [119].

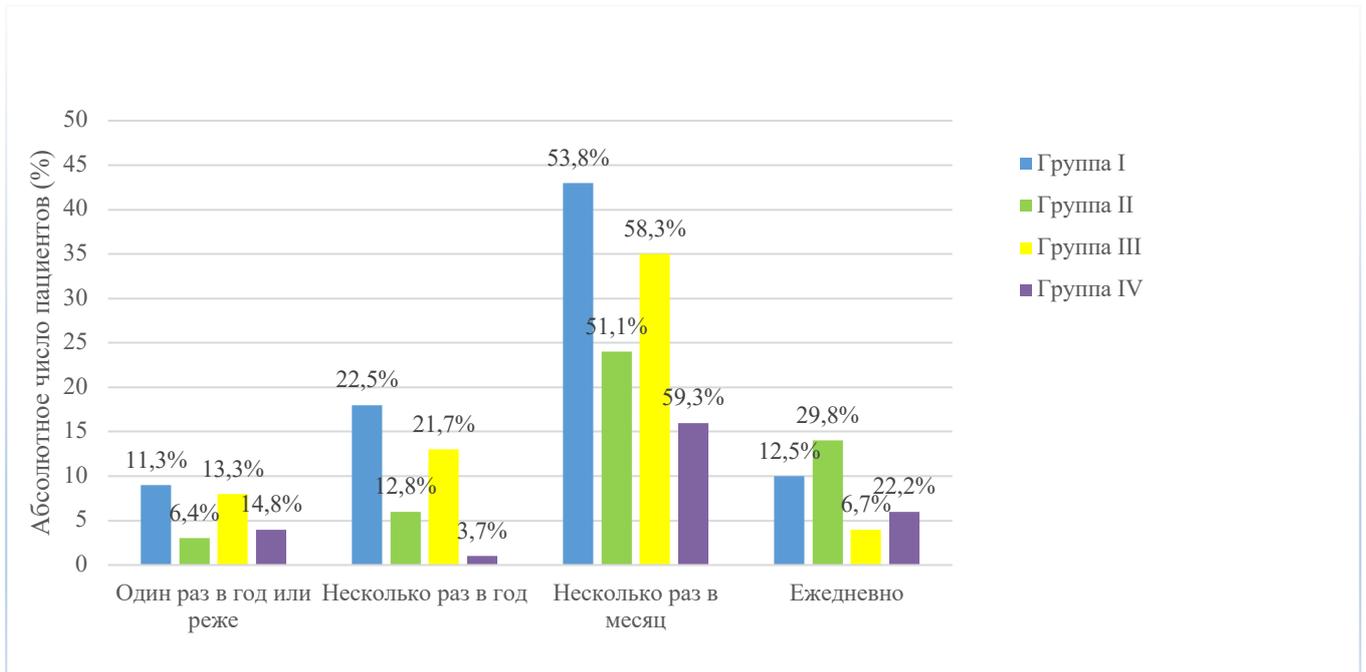


Рисунок 5 Частота ЭП у взрослых пациентов с эпилепсией, перенесших рецидив ЭП после достижения ремиссии

Сопутствующие соматические заболевания выявлены у 154 (71,6%) пациентов (табл. 17). Наиболее часто были выявлены заболевания системы кровообращения (ИБС, АГ, нарушения ритма сердца) (42/215=19,5%), заболевания органов дыхания (хронических бронхит, бронхиальная астма) (30/215=14,0%), эндокринная патология (СД, гипертиреоз) (26/215=12,1%) и болезни мочевыделительной системы (мочекаменная болезнь, простатит, цистит) (25/215=11,6%).

Таблица 17.

Сопутствующие соматические заболевания у взрослых пациентов с эпилепсией, перенесших рецидив ЭП после достижения ремиссии

Сопутствующая патология	Группа I n=80	Группа II n=47	Группа III n=60	Группа IV n=28	p
Болезни системы кровообращения	7 (8,8%)	16 <sup>1</sup> (34,0%)	11 (18,3%)	8 <sup>1</sup> (28,6%)	0,003

Болезни органов дыхания	9 (11,3%)	6 (12,8%)	12 (20,0%)	3 (10,7%)	0,502
Эндокринная патология	9 (11,3%)	5 (10,6%)	10 (16,7%)	2 (7,1%)	0,627
Болезни мочевыделительной системы	10 (12,5%)	6 (12,8%)	8 (13,3%)	1 (3,6%)	0,572
Болезни опорно-двигательного аппарата	7 (8,8%)	3 (6,4%)	4 (6,7%)	1 (3,6%)	0,912
Алкоголизм	3 (3,8%)	1 (2,1%)	4 (6,4%)	1 (3,6%)	0,789
Новообразования	3 (3,8%)	2 (4,3%)	1 (1,7%)	1 (3,6%)	0,864
Соматическая патология не выявлена	32 (40,0%)	8 <sup>1</sup> (17,0%)	10 <sup>1</sup> (16,7%)	11 (39,3%)	0,005
<i>Примечания: Результаты множественного попарного сравнения с поправкой Шидака: 1 – статистически значимые различия с группой I;</i>					

Обращает на себя внимание тот факт, что практически у всех обследованных пациентов выявлена сопутствующая соматическая патология. У большинства пациентов II и III групп (83,0% и 83,3%, соответственно), незначительно меньше у пациентов I и IV групп (60,0% и 60,7%, соответственно).

Кроме того, для пациентов II и III групп была характерна более высокая частота выявляемости заболеваний системы кровообращения (34,0% и 28,6%, соответственно), тогда как у пациентов I группы этот показатель составил всего 8,8% (табл. 17). Для сравнения, в исследовании S. Shen et al., (2023) сопутствующие соматические заболевания были диагностированы у 85% пациентов с рецидивом эпилепсии, обследованные пациенты имели более низкие общие баллы по шкале КЖ QOLIE-31 и более высокие баллы по шкале оценки инвалидности ВОЗ [171].

### 3.2.2 Результаты МРТ/КТ и ЭЭГ/ВЭМ у взрослых пациентов с различными паттернами рецидива ЭП

Результаты МРТ/КТ обследованных пациентов, перенесших рецидив ЭП после достижения ремиссии, представлены в табл. 18. Верифицированные структурные изменения дифференцировали на epileptogenic (20/215=9,3%), условно-epileptogenic (104/215=48,4%) и неepileptogenic (29/215=13,5%). Среди epileptogenic изменений наиболее часто была выявлена фокально-кортикальная дисплазия (6%). Среди условно-epileptogenic – посттравматическая деструкция вещества мозга (глиозные изменения) (18,6%) и внутримозговые/арахноидальные кисты (13,0%). Среди неepileptogenic изменений – вентрикулодилатация (8,8%). У 60 (27,9%) пациентов не было выявлено каких-либо изменений.

При межгрупповом сравнении было выявлено, что epileptogenic изменения значимо чаще встречались у пациентов II группы, чем у пациентов I группы ( $p=0,015$ ). Условно-epileptogenic изменения значимо чаще встречались у пациентов I и III групп, чем у пациентов IV группы ( $p=0,003$ ). Также обращает на себя внимание высокая частота отсутствия каких-либо изменений по результатам МРТ/КТ у пациентов IV группы ( $p<0,001$ ).

Таблица 18.

Результаты МРТ/КТ обследованных пациентов, перенесших рецидив ЭП после достижения ремиссии

Результаты МРТ/КТ	Группа I n=80	Группа II n=47	Группа III n=60	Группа IV n=28	p
Эpileptogenic изменения					
Фокально-кортикальная дисплазия	2 (2,5%)	5 (10,6%)	4 (6,7%)	2 (7,1%)	0,254
Склероз гиппокампа	0	4 (8,5%)	1 (1,7%)	0	0,197
Очаговый энцефалит Расмуссена	1 (1,3%)	1 (2,1%)	0	0	0,791
Всего	3 (3,8%)	10	5	2	0,015

		(21,3%) <sup>1</sup>	(8,3%)	(7,1%)	
<b>Условно-эпилептогенные изменения</b>					
Посттравматическая деструкция	12 (15,0%)	7 (14,9%) <sup>3</sup>	18 (30,0%)	3 (10,7%)	0,835
Внутричерепные/ арахноидальные кисты	13 (16,3%)	7 (14,9%)	7 (11,7%)	1 (3,6%)	0,373
Сосудистые мальформации	7 (8,8%)	6 (12,8%)	5 (8,3%)	0	0,276
Дисциркуляторные изменения	10 (12,5%)	2 (4,3%)	5 (8,3%)	1 (3,6%)	0,380
Всего	42 (52,5%) <sup>4</sup>	22 (46,8%)	35 (58,3%) <sup>4</sup>	5 (17,9)	0,003
<b>Неэпилептогенные изменения</b>					
Вентрикулодилатация	11 (13,8)	3 (6,4%)	3 (5,0%)	2 (7,1%)	0,325
Церебральные/пиальные кальцинаты	3 (3,8%)	2 (4,3%)	3 (5,0%)	0	0,848
Гипоплазия мозолистого тела	0	1 (2,1%)	1 (1,7%)	0	0,491
Всего	14 (17,5%)	6 (12,8%)	7 (11,7%)	2 (7,1%)	0,582
Без патологии	19 (23,8%) <sup>4</sup>	9 (19,1%) <sup>4</sup>	13 (21,7%) <sup>4</sup>	19 (67,9%)	<0,001
<i>Примечания: Результаты множественного попарного сравнения с поправкой Шидака:</i>					
<i>1 – статистически значимые различия с группой I;</i>					
<i>3 – статистически значимые различия с группой III;</i>					
<i>4 – статистически значимые различия с группой IV.</i>					

Результаты ЭЭГ/ВЭМ обследованных пациентов, перенесших рецидив ЭП после достижения ремиссии, представлены в табл. 19. Наиболее часто выявлялась региональная ЭА (75/215=34,9%) немного реже – генерализованная ЭА

(56/215=26,0%). Неспецифические изменения на ЭЭГ были выявлены у 24 (11,2%) пациентов. У 59 (27,4%) пациентов на ЭЭГ отклонения от нормы отсутствовали.

При межгрупповом сравнении было выявлено, что региональная ЭА чаще встречалась у пациентов II и IV групп – значимо чаще, чем у пациентов I группы ( $p=0,002$ ), в то время как у пациентов I группы, напротив, наиболее часто имела место генерализованная ЭА – значимо чаще, чем у пациентов II и III групп ( $p<0,001$ ). Неспецифические изменения ЭЭГ встречались приблизительно в равном проценте наблюдений во всех группах. Нормальные показатели ЭЭГ также регистрировались с одинаковой частотой в обеих группах (табл. 19).

Таблица 19.

Результаты ЭЭГ/ВЭМ у пациентов, перенесших рецидив ЭП после достижения ремиссии

Результаты ЭЭГ/ВЭМ	Группа I n=80	Группа II n=47	Группа III n=60	Группа IV n=28	p
Региональная ЭА	16 (20,0%)	21 (44,7%) <sup>1</sup>	23 (38,3%)	16 (57,1%) <sup>1</sup>	0,002
Генерализованная ЭА	33 (41,3%)	5 (10,6%) <sup>1</sup>	12 (20,0%) <sup>1</sup>	6 (21,4%)	<0,001
Неспецифические изменения ЭЭГ	7 (8,8%)	8 (17,0%)	5 (8,3%)	4 (14,3%)	0,396
Нормальная ЭЭГ	24 (30,0%) <sup>4</sup>	13 (27,7%)	20 (33,3%) <sup>4</sup>	2 (7,1%)	0,047

*ЭА – эпилептическая активность; ЭЭГ – электроэнцефалограмма;*

*Результаты множественного попарного сравнения с поправкой Шидака:*

*1 – статистически значимые различия с группой I;*

*4 – статистически значимые различия с группой IV.*

### 3.3. Качество жизни и эффективность терапии АЭП у взрослых пациентов с различными паттернами рецидива ЭП

Проанализированы особенности терапии АЭП у пациентов, включенных в исследование. АЭП монотерапию получали 120 (55,8%) пациентов, АЭП политерапию получали 88 (40,9%) пациентов, тогда как 7 (3,3%) пациентов не получали терапию АЭП (табл. 20). Как видно из представленных данных, различий между группами с различными паттернами рецидива ЭП выявлено не было.

При АЭП монотерапии чаще применяли VPA (53/215=24,7%), CBZ (44/215=20,5%), TPM (13/215=6,0%). При АЭП политерапии чаще применяли комбинации VPA+CBZ (36/215=16,7%), VPA+TPM (22/215=10,2%). Комбинации из трех АЭП препаратов использовали в единичных наблюдениях (3/215=1,4%). Подробные схемы использованной терапии АЭП рассмотрены в подглаве 3.8.

Таблица 20.

Схема терапии АЭП у взрослых пациентов, перенесших рецидив ЭП после достижения ремиссии

Терапия АЭП	Группа I n=80	Группа II n=47	Группа III n=60	Группа IV n=28	p
Монотерапия	44 (55,0%)	24 (51,1%)	37 (61,0%)	16 (57,1%)	0,824
Политерапия	31 (38,8%)	23 (48,9%)	23 (39,0%)	12 (42,9%)	0,602
Без лечения	5 (6,3%)	0	0	0	0,270

Проведен анализ комплаентности пациентов (табл. 21). Адекватный режим приема терапии АЭП в полной мере соблюдали 78% пациентов (187/215). Нерегулярный прием был зафиксирован у 15 (7%) пациентов, тогда как 13 (6%) пациентов позволяли себе единичные пропуски приема АЭП. Статистически значимых различий между группами выявлено не было.

Комплаентность взрослых пациентов, перенесших рецидив ЭП после достижения ремиссии

Комплаентность	Группа I n=80	Группа II n=47	Группа III n=60	Группа IV n=28	p
Регулярный прием АЭП	68 (85,0%)	41 (87,2%)	55 (91,7%)	23 (82,1%)	0,120
Единичные пропуски АЭП	8 (10,0%)	3 (6,4%)	2 (3,3%)	2 (7,1%)	0,111
Нерегулярный прием АЭП	4 (5,0%)	3 (6,4%)	3 (5,0%)	3 (10,8%)	0,736

Оценка побочных эффектов терапии АЭП представлена в табл. 22. У 140 (65,1%) пациентов отсутствовали побочные эффекты. Побочные эффекты были зарегистрированы у 51 (23,7%) пациентов. К ним были отнесены, так называемые, слабовыраженные нежелательные явления, которые не служили причиной для отмены лечения (единичные жалобы на тошноту, головокружение). Побочные эффекты, послужившие причиной для отмены терапии АЭП, были выявлены у 24 (11,2%) пациентов. Статистически значимых различий между группами выявлено не было.

Таблица 22.

Побочные эффекты терапии АЭП у взрослых пациентов, перенесших рецидив ЭП после достижения ремиссии

Побочные эффекты	Группа I n=80	Группа II n=47	Группа III n=60	Группа IV n=28	p
Отсутствуют	51 (63,8%)	28 (59,6%)	46 (76,7%)	15 (53,6%)	0,108
«Некритичные» побочные эффекты	22 (27,5%)	11 (23,4%)	9 (15,0%)	9 (32,1%)	0,219

«Критичные» побочные эффекты	7 (8,8%)	8 (17,0%)	5 (8,3%)	4 (14,3%)	0,396
------------------------------	-------------	--------------	-------------	--------------	-------

По эффективности терапии АЭП все пациенты, перенесшие рецидив ЭП после достижения ремиссии, были разделены на три группы (табл. 23). 100% ремиссия была достигнута у 67 (31,2%) пациентов, снижение частоты ЭП более, чем на 50% – у 48 (22,3%) пациентов. У 100 пациентов (46,5%), несмотря на проводимую терапию, не удалось достигнуть значительного снижения частоты ЭП. Наибольшая эффективность проводимой терапии была отмечена у пациентов I группы. Срок достижения полной ремиссии представлен на рисунке 6.

Таблица 23.

Эффективность терапии АЭП у взрослых пациентов, перенесших рецидив ЭП после достижения ремиссии

Эффективность терапии АЭП	Группа I n=80	Группа II n=47	Группа III n=60	Группа IV n=28	p
100% ремиссия	39 (48,8%)	9 (19,1%) <sup>1</sup>	17 (28,3%)	2 (7,1%) <sup>1</sup>	<0,001
Снижение частоты ЭП более, чем на 50%	21 (26,3%)	13 (27,7%)	9 (15,0%)	5 (17,9%)	0,300
Отсутствие эффекта от АЭП	20 (25,0%)	25 (53,2%) <sup>1</sup>	34 (56,7%) <sup>1</sup>	21 (75,0%) <sup>1</sup>	<0,001

*Примечания: Результаты множественного попарного сравнения с поправкой Шидака:*

*I – статистически значимые различия с группой I;*

### Вероятность достижения ремиссии

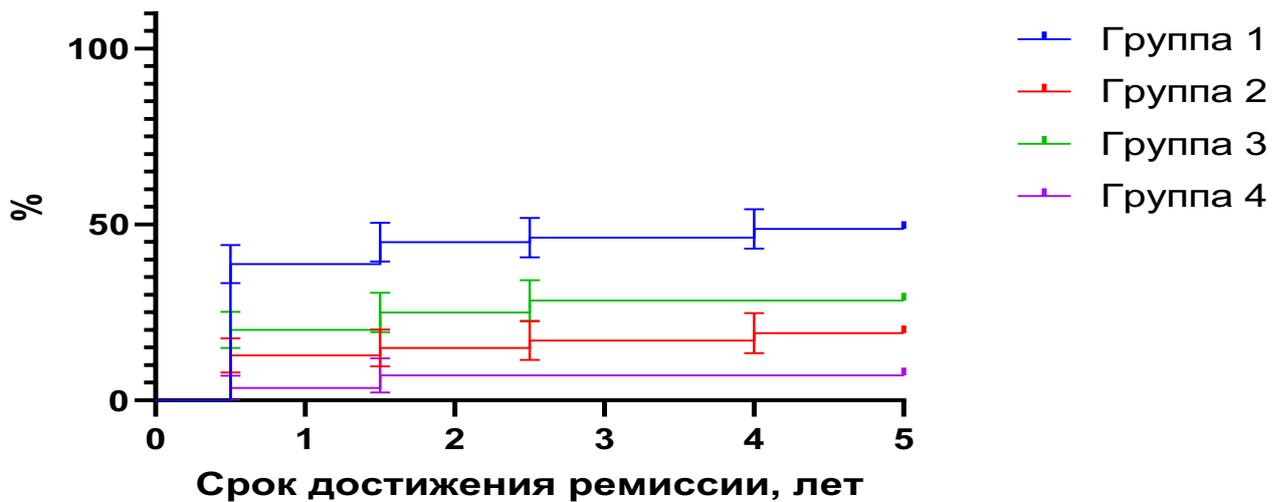


Рисунок 6. Вероятность достижения ремиссии у взрослых пациентов, перенесших рецидив ЭП

Как видно из представленных данных (рис.6), на всем протяжении пятилетнего периода наблюдения вероятность достижения ремиссии наиболее высока у пациентов I группы. Наименьшая вероятность достижения ремиссии на всем протяжении периода наблюдения отмечалась у пациентов IV группы.

Как известно, эпилептический приступ оказывает негативное влияние на качество жизни пациента, затрагивая основные психологические и социальные составляющие. Чтобы всесторонне оценить эффективность проводимой терапии, помимо частоты ЭП, мы оценили качество жизни (КЖ) пациентов по шкале Qoile-10. Данные представлены на рисунке 7.

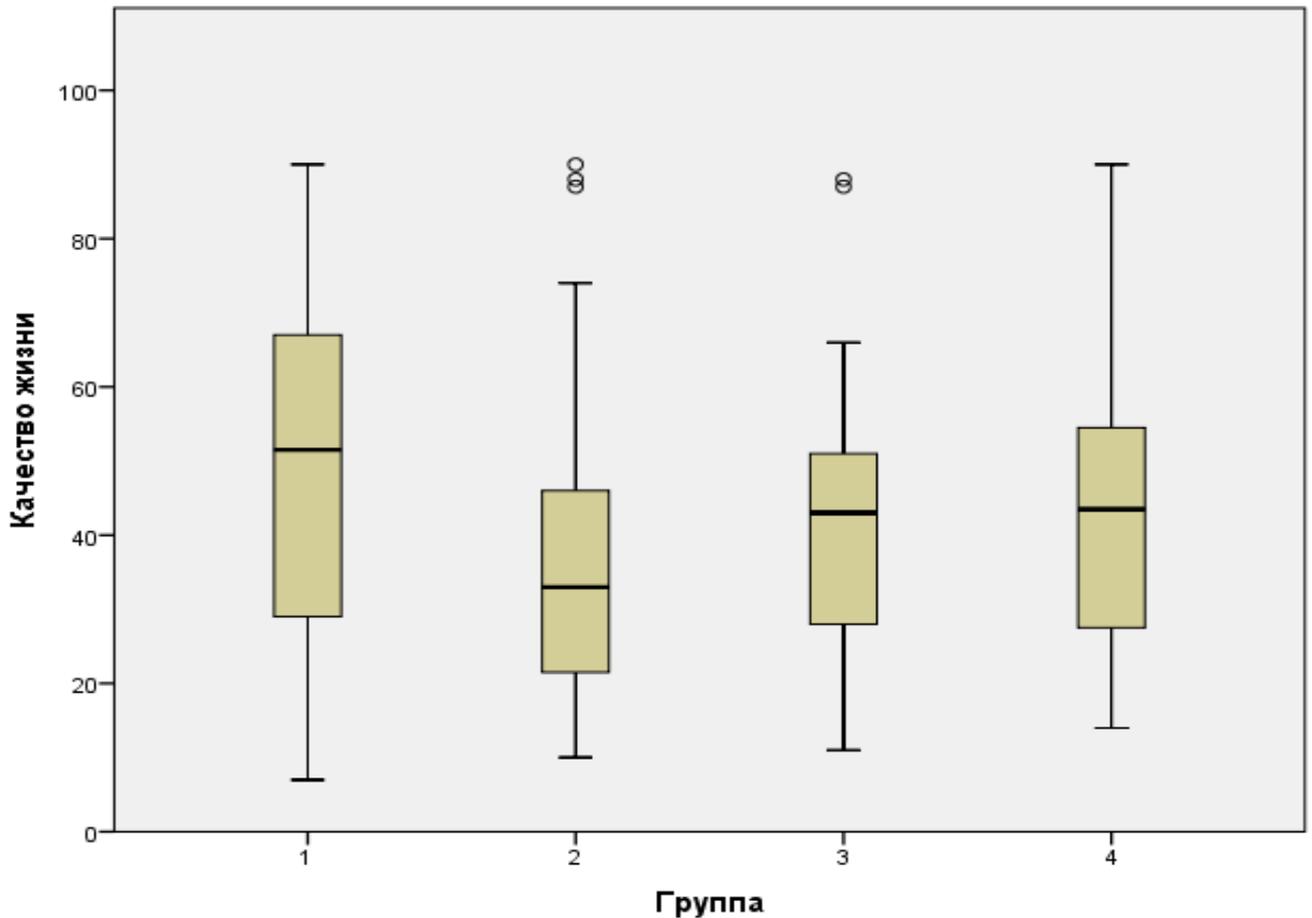


Рисунок 7. Качество жизни пациентов, перенесших рецидив ЭП после достижения ремиссии.

Оценка КЖ составила 51,5 балла (29 –67) у пациентов группы I; 33 балла (21–46) у пациентов группы II; 43 балла (28 –51) у пациентов группы III; 43,5 балла (27,25–54,75) у пациентов группы IV ( $p=0,008$ ). Таким образом, были выявлены статистически значимые различия между пациентами I (максимальная оценка КЖ) и II (минимальная оценка КЖ) групп.

Кроме того, было оценено КЖ пациентов, включенных в исследование, в зависимости от наличия сопутствующей соматической патологии (табл. 24).

Таблица 24.

Сопутствующие соматические заболевания и качество жизни у взрослых пациентов, перенесших рецидив ЭП после достижения ремиссии

Качество жизни	Заболевание выявлено	p*
Соматической патологии не выявлено	47 (27,5 – 63,5)	

Соматические заболевания	40 (23 – 50)	0,033
Болезни системы кровообращения	38 (24 – 54,25)	0,045
Болезни органов дыхания	38 (20,27 – 51)	0,027
Эндокринная патология	45 (36 – 63)	0,810
Болезни мочевыделительной системы	37 (20,5 – 48,5)	0,037
Болезни опорно-двигательного аппарата	42 (36 – 54)	0,594
Алкоголизм	54 (31 – 73,5)	0,497
Новообразования	34 (20 – 46)	0,048
* по сравнению с отсутствием патологии		

Выявлено снижение качества жизни у взрослых пациентов с болезнями системы кровообращения ( $p=0,045$ ), органов дыхания ( $p=0,027$ ), по сравнению с пациентами без соматической патологии. Кроме того, снижение КЖ было отмечено у пациентов с рецидивом ЭП онкологического профиля ( $p=0,048$ ).

#### **3.4. Влияние клинико-anamнестических характеристик на эффективность терапии АЭП у взрослых пациентов с различными паттернами рецидива ЭП**

Из 215 взрослых пациентов с эпилепсией, у которых было констатировано достижение спонтанной или медикаментозной ремиссии с последующим рецидивом ЭП, 100% ремиссия была достигнута у 67 (31,2%) пациентов, снижение частоты ЭП более, чем на 50% – у 48 (22,3%). У 100 пациентов (46,5%), несмотря на проводимую терапию АЭП, не удалось добиться значительного снижения частоты ЭП. Срок

достижения полной ремиссии или снижения частоты ЭП более, чем на 50% представлен на рисунке 8.

### Вероятность достижения ремиссии или снижения частоты приступов более чем на 50%

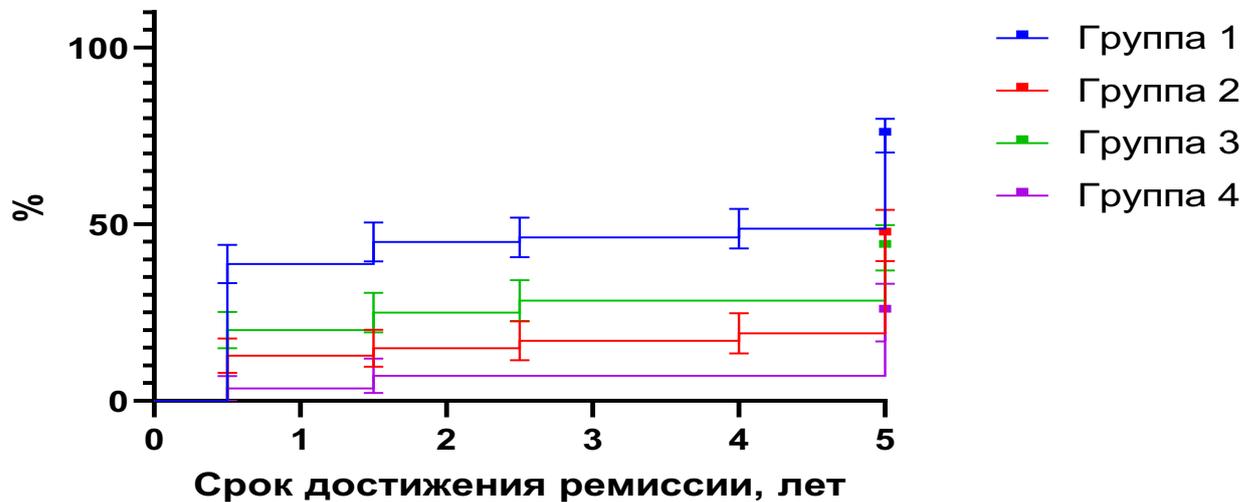


Рисунок 8. Вероятность достижения 100% ремиссии или снижения частоты ЭП более, чем на 50% у взрослых пациентов, перенесших рецидив ЭП. Данные представлены в виде кривых Каплана-Мейера (графическое представление времени, в течение которого происходит событие).

Как видно из представленных данных, на всем протяжении пятилетнего периода наблюдения вероятность положительного исхода – достижения ремиссии или снижения частоты ЭП более, чем на 50% – максимальная у пациентов I группы. Наименьшая вероятность положительного исхода на всем протяжении периода наблюдения отмечалась у пациентов IV группы.

Эффект проводимой терапии АЭП (частота ЭП) оказывал влияние на КЖ пациентов по шкале QOLIE-10 (рисунок 9). Оценка составила 47,0 (42,0–56,0) у пациентов с 100% ремиссией заболевания, 66,0 (54,0–76,75) у пациентов со снижением частоты ЭП более, чем на 50% и 28 (18,25–43,0) у пациентов с отсутствием эффекта от проводимой терапии АЭП ( $p < 0,001$ ). Таким образом, КЖ как при полной ремиссии, так и при выраженном снижении частоты ЭП было значительно выше, чем у пациентов с отсутствием эффекта от проводимого лечения.

Учитывая вышеизложенное, для оценки факторов, влияющих на прогноз лечения, все пациенты были разделены на две группы. В группу с благоприятным прогнозом вошли пациенты с 100% ремиссией или снижением частоты ЭП более, чем на 50% (n=115). В группу с неблагоприятным прогнозом вошли пациенты, у которых, несмотря на проводимую терапию АЭП, не удалось достигнуть значительного снижения частоты ЭП (n=100).

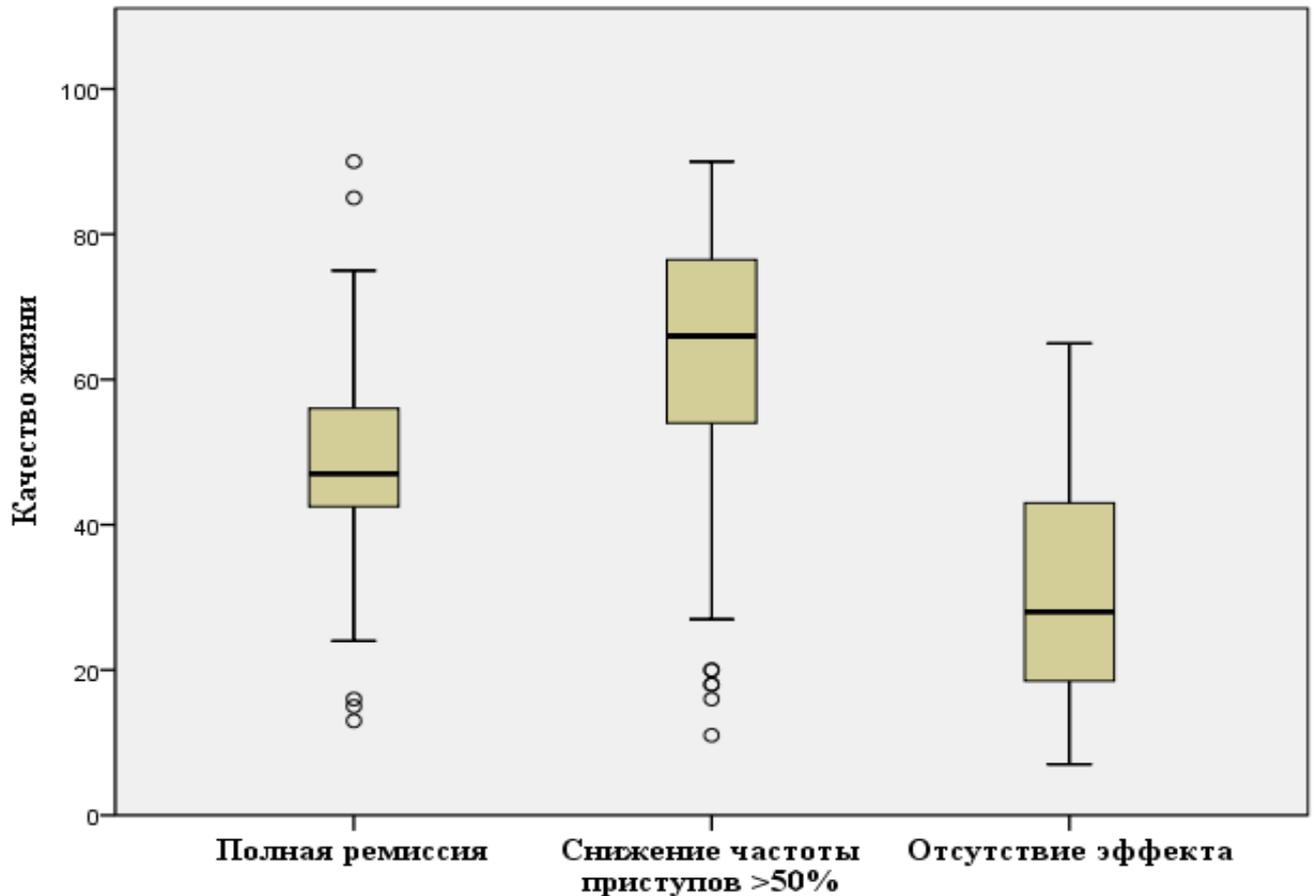


Рисунок 9. Качество жизни взрослых пациентов с благоприятным и неблагоприятным прогнозом достижения ремиссии.

Так, например, иностранными авторами была опубликована работа, в которой указано на отсутствие влияния провоцирующих факторов (анамнестические данные, характер ЭП, МРТ-изменения и др.) на прогноз заболевания, в данном конкретном исследовании у пациентов с ремиссией эпилепсии после отмены терапии АЭП [102]. В нашей работе, напротив, мы получили доказательства достоверного влияния тех или иных переменных на течение и прогноз эпилепсии.

Возраст, пол пациентов и возраст дебюта эпилепсии не оказывали влияния на прогноз достижения ремиссии (табл. 25). Обращает на себя внимание, что короткий период от дебюта эпилепсии до достижения ремиссии свидетельствовал о благоприятном прогнозе.

Таблица 25.

Динамика течения эпилепсии (ремиссии и рецидива) у взрослых пациентов с благоприятным и неблагоприятным прогнозом достижения ремиссии

Показатель	Благоприятный прогноз n=115	Неблагоприятный прогноз n=100	p
Пол (мужской)	52 (45,2%)	55 (55,0%)	0,173
Пол (женский)	73 (54,8%)	45 (45,0%)	
Возраст на момент исследования (лет)	38,0 (34,0–47,0)	39,0 (34,0–52,75)	0,822
Возраст на момент дебюта эпилепсии (лет)	12,0 (7,0–20,0)	14,0 (7,0–20,0)	0,987
Срок от дебюта эпилепсии до ремиссии (лет)	1,0 (0–3,0)	2,5 (1,0–5,0)	0,018
Длительность ремиссии (месяцев)	34,0 (9,0–60,0)	24,0 (6,5–72,0)	0,612
Срок от дебюта эпилепсии до рецидива (лет)	4,9 (2,8–10,0)	6,0 (3,0–12,43)	0,066
Общая длительность эпилепсии (лет)	23,0 (18,0–30,0)	23,0 (17,0–30,75)	0,723
Фебрильные приступы в детстве	12 (10,4%)	17 (17,0%)	0,168

Семейный анамнез по эпилепсии был отягощён у 33 (28,7%) пациентов с благоприятным прогнозом и 28 (28,0%) пациентов с неблагоприятным прогнозом ( $p=1,000$ ). Сопутствующие соматические заболевания (табл. 26) выявлены у 75 (65,2%) пациентов с благоприятным прогнозом и 77 (77,0%) пациента с неблагоприятным прогнозом ( $p=0,040$ ). Таким образом, сопутствующая соматическая патология свидетельствовала о неблагоприятном прогнозе.

Таблица 26.

Сопутствующие соматические заболевания у взрослых пациентов с благоприятным и неблагоприятным прогнозом достижения ремиссии

Сопутствующая патология	Благоприятный прогноз n=115	Неблагоприятный прогноз n=100	p
Болезни системы кровообращения	20 (17,4%)	22 (22,0%)	0,491
Болезни органов дыхания	15 (13,0%)	15 (15,0%)	0,698
Эндокринная патология	12 (10,4%)	14 (14,0%)	0,530
Болезни мочевыделительной системы	12 (10,4%)	13 (13,0%)	0,671
Болезни опорно-двигательного аппарата	9 (7,8%)	6 (6,0%)	0,790
Алкоголизм	4 (3,5%)	5 (5,0%)	0,736
Новообразования	3 (2,6%)	4 (4,0%)	0,707
Всего	75 (65,2%)	79 (79,0%)	0,033

Этиология эпилепсии пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 27. Согласно полученным данным, структурная эпилепсия чаще встречалась у пациентов с неблагоприятным прогнозом, генетическая – значительно чаще встречалась у пациентов с благоприятным прогнозом. Неуточненная эпилепсия встречалась в обеих группах с равной частотой.

Таблица 27.

Этиология эпилепсии у взрослых пациентов с благоприятным и неблагоприятным прогнозом достижения ремиссии

Этиология эпилепсии	Благоприятный прогноз n=115	Неблагоприятный прогноз n=100	p
Структурная	39 (33,9%)	48 (48,0%)	0,025
Неуточненная	37 (32,2%)	30 (30,0%)	0,769
Генетическая	33 (28,7%)	15 (15,0%)	0,012
Метаболическая	6 (5,2%)	2 (2,0%)	0,290
Иммунная	0	3 (3,0%)	0,099
Инфекционная	0	2 (2,0%)	0,215

Частота и клинические характеристики ЭП также являются факторами, способными повлиять на течение заболевания [205].

При анализе семиологии ЭП (табл. 28) у пациентов, включенных в исследование, было установлено, что фокальные моторные ЭП значимо чаще встречались у пациентов с неблагоприятным прогнозом ( $p=0,042$ ). Также у

пациентов с неблагоприятным прогнозом значимо чаще встречались ВГСП с фокальным дебютом ( $p=0,028$ ). В свою очередь, генерализованные моторные ЭП значимо чаще встречались в группе с благоприятным прогнозом.

Таблица 28.

Семиология ЭП у пациентов с благоприятным и неблагоприятным прогнозом достижения ремиссии

Семиология ЭП	Благоприятный прогноз n=115	Неблагоприятный прогноз n=100	p
ВГСП с фокальным дебютом	44 (38,3%)	54 (54,0%)	0,028
Генерализованные моторные ЭП	48 (41,7%)	23 (23,0%)	0,004
ГБП (абсансы)	7 (6,1%)	4 (4,0%)	0,550
Фокальные моторные ЭП	6 (5,2%)	15 (15,0%)	0,021
ФП (без двигательных симптомов)	5 (4,4%)	2 (2,0%)	0,454
Миоклонии	5 (4,4%)	2 (2,0%)	0,454
Примечания: ЭП– эпилептические приступы; ФП – фокальные приступы ГБС – генерализованные бессудорожные приступы			

В результате проведенного обследования эпилепсия была классифицирована на фокальную, генерализованную и неуточненную (табл. 29). Согласно полученным данным, фокальная эпилепсия встречалась чаще у пациентов с неблагоприятным прогнозом, генерализованная чаще у пациентов с благоприятным прогнозом. Неуточненная эпилепсия встречалась в небольшом числе наблюдений в обеих группах.

Форма эпилепсии у взрослых пациентов с благоприятным и неблагоприятным прогнозом достижения ремиссии

Тип эпилепсии	Благоприятный прогноз n=115	Неблагоприятный прогноз n=100	p
Фокальная	71 (61,7%)	80 (80,0%)	0,003
Генерализованная	40 (34,8%)	18 (18,0%)	0,004
Неуточненная	4 (3,5%)	2 (2,0%)	0,688

Далее мы оценили частоту ЭП у пациентов, включенных в исследование (табл. 30). Наиболее часто в обеих группах пациенты имели ЭП с частотой несколько раз в месяц. Относительно редкие ЭП (несколько раз в год) были ассоциированы с благоприятным прогнозом. Статистически значимых различий между группами с благоприятным и неблагоприятным прогнозом по остальной частоте ЭП выявлено не было, однако комплексный анализ связи частоты ЭП с прогнозом достижения ремиссии позволил выявить, что более высокая частота связана с неблагоприятным прогнозом ( $p=0,038$ ).

Таблица 30.

Частота ЭП у взрослых пациентов с благоприятным и неблагоприятным прогнозом достижения ремиссии

Частота ЭП	Благоприятный прогноз n=115	Неблагоприятный прогноз n=100	p
Один раз в год или реже	13 (11,3%)	11 (11,0%)	1,000
Несколько раз в год	26 (22,6%)	12 (12,0%)	0,049

Несколько раз в месяц	63 (54,8%)	55 (55,0%)	1,000
Ежедневно	13 (11,3%)	21 (21,0%)	0,062
Примечание: $p = 0,038$ (тест Кохрана-Мантеля-Хензеля)			

### **3.5. Влияние данных МРТ/КТ и ЭЭГ/ВЭМ на эффективность терапии АЭП у взрослых пациентов с рецидивом ЭП**

Методы нейровизуализации имеют неоспоримые преимущества в верификации структурных церебральных изменений и как результат оценки прогноза эпилепсии [125;172;211]. По данным А. Tafakhori et al., (2015) у пациентов с височной эпилепсией установлена чувствительность МРТ исследования для обнаружения эпилептогенных очагов – 96%, специфичность – 50%, что подтверждает диагностическую важность применения нейровизуализации в эпилептологии [191].

Результаты МРТ/КТ обследованных пациентов, перенесших рецидив ЭП после достижения ремиссии, представлены в табл. 31. Все выявленные структурные изменения подразделяли на эпилептогенные, условно-эпилептогенные и неэпилептогенные. Статистически значимых различий между группами с благоприятным и неблагоприятным прогнозом по отдельно выявляемым изменениям выявлено не было, однако обращает на себя внимание, что эпилептогенные изменения по данным МРТ/КТ были значимо чаще выявлены у пациентов с неблагоприятным прогнозом ( $p=0,024$ ). В свою очередь, неэпилептогенные изменения были несколько чаще диагностированы у пациентов с благоприятным прогнозом ( $p=0,054$ ). Условно-эпилептогенные изменения были диагностированы у пациентов с благоприятным и неблагоприятным прогнозом приблизительно в равном числе наблюдений.

Результаты МРТ/КТ обследованных пациентов с благоприятным и неблагоприятным прогнозом достижения ремиссии

Данные МРТ/КТ	Благоприятный прогноз n=115	Неблагоприятный прогноз n=100	p
<b>Эпилептогенные изменения</b>			
Фокально-кортикальная дисплазия	5 (4,4%)	8 (8,0%)	0,391
Склероз гиппокампа	1 (0,9%)	4 (4,0%)	0,186
Очаговый энцефалит Расмуссена	0	2 (2,0%)	0,665
Всего	6 (5,2%)	14 (14,0%)	0,024
<b>Условно-эпилептогенные изменения</b>			
Посттравматическая деструкция	19 (16,5%)	21 (21,0%)	0,483
Внутричерепные/ арахноидальные кисты	18 (15,7%)	10 (10,0%)	0,232
Сосудистые мальформации	11 (9,6%)	7 (7,0%)	0,624
Дисциркуляторные изменения	11 (9,6%)	7 (7,0%)	0,624
Всего	59 (51,3%)	45 (45,0%)	0,412
<b>Неэпилептогенные изменения</b>			
Вентрикулодилатация	14 (12,2%)	5 (5,0%)	0,091

Церебральные/пиальные кальцинаты	6 (5,2%)	2 (2,0%)	0,290
Гипоплазия мозолистого тела	0	2 (2,0%)	0,186
Всего	20 (17,4%)	9 (9,0%)	0,054
Без патологии	28 (24,3%)	24 (24,0%)	1,000

Среди нейрофизиологических методов ЭЭГ/ВЭМ является одним из ключевых методов диагностики в эпилептологии. Результаты ЭЭГ/ВЭМ обследованных пациентов, перенесших рецидив ЭП после достижения ремиссии, представлены в табл. 32. Региональная ЭА достоверно чаще была выявлена у пациентов с неблагоприятным прогнозом, а генерализованная ЭА – у пациентов с благоприятным прогнозом. Значимых различий по частоте неспецифических изменений ЭЭГ выявлено не было. Нормальные показатели ЭЭГ также регистрировались с одинаковой частотой в обеих группах.

Таблица 32.

Результаты ЭЭГ/ВЭМ у пациентов с благоприятным и неблагоприятным прогнозом достижения ремиссии

Результаты ЭЭГ	Благоприятный прогноз n=115	Неблагоприятный прогноз n=100	p
Региональная ЭА	31 (27,0%)	45 (45,0%)	0,007
Генерализованная ЭА	40 (34,8%)	16 (16,0%)	0,002
Неспецифические изменения ЭЭГ	12 (10,4%)	12 (12,0%)	0,829

Нормальная ЭЭГ	32 (27,8%)	27 (27,0%)	1,000
Примечания: ЭА – эпилептическая активность; ЭЭГ – электроэнцефалограмма;			

### 3.6. Влияние моно/политерапии АЭП на прогноз эпилепсии

От выбранной стратегии лечения зависит вероятность достижения ремиссии. В соответствии с рекомендациями Национального института здравоохранения и клинического совершенствования Великобритании (NICE), большинство пациентов с эпилепсией принимают АЭП монотерапию. У взрослых пациентов с эпилепсией карбамазепин или ламотриджин являются препаратами выбора в качестве терапии первой линии при фокальных приступах, а вальпроат натрия – при генерализованных приступах [147]. Анализ клинических наблюдений свидетельствует о наличии прямой зависимости лечебного эффекта терапии АЭП и комплаентности пациентов [111].

Мы проанализировали особенности терапии АЭП у пациентов, включенных в исследование (табл. 33). Несмотря на то, что АЭП монотерапию пациенты с благоприятным прогнозом получали несколько чаще, а политерапию – несколько реже, чем пациенты с неблагоприятным прогнозом, статистически значимых различий по данному показателю получить не удалось.

Таблица 33.

Схема терапии АЭП у пациентов с благоприятным и неблагоприятным прогнозом достижения ремиссии

АЭП	Благоприятный прогноз n=115	Неблагоприятный прогноз n=100	p
Монотерапия	70 (60,9%)	50 (50,0%)	0,130
Политерапия	43 (37,4%)	45 (45,0%)	0,269

Без терапии	2 (1,7%)	5 (5,0%)	0,255
-------------	-------------	-------------	-------

Схемы терапии АЭП представлены в табл. 34. Среди схем АЭП монотерапии у пациентов с благоприятным исходом наиболее часто использовали препараты VPA, CBZ и TPM, у пациентов с неблагоприятным исходом – VPA, CBZ и LEV. Наибольшая эффективность лечения отмечена для TPM, VPA и LEV. Обращает на себя внимание, что TPM статистически значимо чаще назначали в группе благоприятного прогноза ( $p=0,018$ ).

Среди схем АЭП политерапии у пациентов с благоприятным исходом наиболее часто использовали комбинации АЭП: VPA+CBZ, VPA+TPM и VPA+LEV, у пациентов с неблагоприятным исходом: VPA+CBZ, VPA+TPM, TPM+CBZ и LEV+TPM. Обращает на себя внимание, что комбинация VPA+LEV была использована чаще у пациентов с благоприятным исходом, однако небольшой объем выборки не позволил выявить статистически значимых различий ( $p=0,063$ ). Статистически значимых различий по частоте применения других АЭП выявлено не было. Для сравнения, в исследовании R. Joshi et al., (2017), наблюдали 697 пациентов с различными формами эпилепсии, которые принимали 12 АЭП в различных комбинациях: 37,9% – АЭП монотерапию; 34,9% – АЭП политерапию (комбинацию двух АЭП), и 27,2% – АЭП политерапию (три АЭП). У 40,9% пациентов с АЭП монотерапией была отмечена ремиссия ЭП, в сравнении с АЭП политерапией – 25,8%. Среди монотерапии чаще всего назначался VPA, реже CBZ, PHT и LEV. Частота использования VPA, LEV, CLB, CLZ, LTG, ZNS, TPM, OXC, PHV и LCM была значительно выше в политерапии АЭП ( $p<0,001$ ) [111].

Таблица 34.

Терапия АЭП у взрослых пациентов с благоприятным и неблагоприятным прогнозом достижения ремиссии

АЭП	Благоприятный прогноз n=115	Неблагоприятный прогноз n=100	p
-----	--------------------------------	----------------------------------	---

Монотерапия АЭП			
VPA	33 (28,7%)	20 (20,0%)	0,156
CBZ	21 (18,3%)	23 (23,0%)	0,402
TPM	11 (9,6%)	2 (2,0%)	<b>0,018</b>
LEV	5 (4,4%)	4 (4,0%)	1,000
ОХС	0	1 (1,0%)	0,465
Политерапия АЭП			
VPA+CBZ	18 (15,7%)	18 (18,0%)	0,715
VPA+TPM	12 (10,4%)	10 (10,0%)	1,000
VPA+LEV	5 (4,4%)	0	0,063
TPM+CBZ	2 (1,7%)	3 (3,0%)	0,665
VPA+LTG	2 (1,7%)	1 (1,0%)	1,000
LEV+TPM	0	3 (3,0%)	0,099
TPM+ PB	1 (0,9%)	2 (2,0%)	0,599
VPA+PB	1 (0,9%)	1 (1,0%)	1,000
CBZ+LEV	0	2	0,215

		(2,0%)	
TPM+LTG	0	1 (1,0%)	0,456
CBZ+FNT	0	1 (1,0%)	0,456
CBZ+TPM	1 (0,9%)	0	1,000
ОХС+TPM	0	1 (1,0%)	0,456
Политерапия АЭП (три препарата)			
LEV+CBZ+TPM	1 (0,9%)	1 (1,0%)	1,000
LEV+CBZ+CZP	0	1 (1,0%)	0,456
CBZ – Карбамазепин; FNT – Фенитоин; LEV – Леветирацетам; LTG – Ламотриджин; ОХС – Окскарбазепин; РВ – Фенобарбитал; TPM – Топирамат; VPA – Вальпроевая кислота.			

Провели анализ комплаентности пациентов. Нерегулярный прием терапии АЭП ассоциирован с неблагоприятным прогнозом. Комплексный анализ связи комплаентности пациентов с прогнозом достижения ремиссии позволил выявить, что более высокая комплаентность пациентов приступов связана с благоприятным прогнозом ( $p=0,018$ ).

Структура побочных эффектов проводимой терапии АЭП в исследуемых группах в целом соответствовала таковой в общей выборке пациентов. Статистически значимых различий между группами с благоприятным и неблагоприятным прогнозом выявлено не было.

### **3.7. Факторы ранней и поздней ремиссии у взрослых пациентов с рецидивом ЭП**

Все пациенты, достигшие 100% ремиссии ( $n=67$ ), были разделены на группы в зависимости от срока достижения ремиссии. Из них 50 (74,6%) пациентов достигли ремиссии в течение одного года (ранняя ремиссия). В группу поздней ремиссии

вошли 17 (25,4%) пациентов, среди них: 10 (14,9%) пациентов достигли ремиссии в течение двух лет, 4 (6,0%) – в течение трех лет, 3 (4,5%) – в течение пяти лет (табл. 35). Статистически значимых различий выявлено не было.

Таблица 35.

## Ремиссия у взрослых пациентов, с рецидивом ЭП в результате катамнеза

Срок достижения ремиссии	Группа I n=39	Группа II n=9	Группа III n=17	Группа IV n=2	p
<b>Ранняя ремиссия</b>	<b>31</b> <b>(79,5%)</b>	<b>6</b> <b>(66,7%)</b>	<b>12</b> <b>(70,6%)</b>	<b>1</b> <b>(50,0%)</b>	0,513
<b>Поздняя ремиссия, среди них:</b>	<b>8</b> <b>(20,5%)</b>	<b>3</b> <b>(33,3%)</b>	<b>5</b> <b>(29,4%)</b>	<b>1</b> <b>(50,0%)</b>	
В течение 2-х лет	6 (15,4%)	1 (11,1%)	3 (17,6%)	1 (50,0%)	0,622
В течение 3-х лет	1 (2,6%)	1 (11,1%)	2 (11,8%)	0	0,303
В течение 5-ти лет	2 (5,1%)	1 (11,1%)	0	0	0,546

Чтобы оценить факторы, оказывающие влияние на достижение ранней ремиссии, мы провели сравнительный анализ возможных особенностей в данных группах (табл. 36). Факторами, свидетельствующими в пользу ранней ремиссии, были генетическая эпилепсия, генерализованные моторные приступы, генерализованная эпилептиформная активность по данным ЭЭГ. Факторами, свидетельствующими в пользу поздней ремиссии, были: неуточненная эпилепсия, фокальные моторные приступы, региональная эпилептиформная активность по данным ЭЭГ.

Факторы достижения ремиссии у пациентов, перенесших рецидив ЭП

Предикторы ремиссии	Ранняя ремиссия (n=50)	Поздняя ремиссия (n=17)	p
<b>Этиология эпилепсии</b>			
Структурная	16 (32,0%)	5 (29,4%)	1,000
Генетическая	20 (40,0%)	2 (11,8%)	0,039
Метаболическая	4 (8,0%)	1 (5,9%)	1,000
Неуточненная	10 (20,0%)	9 (52,9%)	0,014
<b>Семиология эпилептических приступов</b>			
ВГСП с фокальным дебютом	14 (28,0%)	7 (41,2%)	0,370
Генерализованные моторные ЭП	30 (60,0%)	1 (5,9%)	<0,001
ГБП (абсансы)	4 (8,0%)	0	0,565
Фокальные моторные ЭП	1 (2,0%)	6 (35,3%)	0,001
ФП (без двигательных симптомов)	0	2 (11,8%)	0,062
Миоклонии	1 (2,0%)	1 (5,9%)	0,446
<b>Частота эпилептических приступов</b>			
Ежедневные/ежемесячные	29 (58,0%)	14 (82,4%)	0,086

Один раз в год / несколько раз в год	21 (42,0%)	3 (17,6%)	
Данные ЭЭГ/ВЭМ			
Генерализованная ЭА	26 (52,0%)	3 (17,7%)	0,022
Региональная ЭА	2 (4,0%)	11 (64,7%)	<0,001
Неспецифические изменения	7 (14,0%)	0	0,178
Нормальная ЭЭГ	15 (30,0%)	3 (17,7%)	0,527
Данные МРТ/КТ			
Эпилептогенные и условно-эпилептогенные структурные изменения	29 (58,0%)	10 (58,8%)	1,000
Неэпилептогенные структурные изменения	9 (18,0%)	4 (23,5%)	0,725
Без патологии	12 (24,0%)	3 (17,7%)	0,743

### 3.8. Прогнозирование достижения ремиссии у взрослых пациентов с рецидивом ЭП

На основании полученных данных была разработана шкала оценки вероятности достижения ремиссии у взрослых пациентов с рецидивом ЭП (табл. 37).

Шкала включает 9 вопросов:

1. Срок от дебюта эпилепсии до ремиссии (лет);
2. Сопутствующие соматические заболевания;
3. Этиология эпилепсии;
4. Семиология эпилептических приступов;
5. Форма эпилепсии;

6. Частота эпилептических приступов;
7. Данные МРТ/КТ обследованных пациентов;
8. Результаты ЭЭГ/ВЭМ;
9. COMPLAINTность пациентов.

Таблица 37

Шкала оценки вероятности достижения ремиссии у взрослых пациентов с рецидивом ЭП

<b>Показатель</b>	<b>Баллы</b>
<b>1. Срок от дебюта до ремиссии (лет)</b>	Срок/5
<b>2. Наличие сопутствующих соматических заболеваний</b>	
Да	1,21
Нет	0,83
<b>3. Этиология эпилепсии</b>	
Структурная	1,42
Неуточненная	0,95
Генетическая	0,52
Метаболическая	0,68
Иммунная	1,20
Инфекционная	1,20
<b>4. Семиология эпилептических приступов</b>	
ВГСП с фокальным дебютом	1,41
Генерализованные моторные ЭП	0,55
Абсансы	1,14
Фокальные моторные ЭП	2,88
ФП (без двигательных симптомов)	1,03
Миоклонии	1,03
<b>5. Форма эпилепсии</b>	
Фокальная	1,30

Генерализованная	0,52
Неуточненная	0,74
<b>6. Частота эпилептических</b>	
Один раз в год или реже	0,75
Несколько раз в год	0,53
Несколько раз в месяц	1,10
Ежедневно	1,86
<b>7. Результаты МРТ/КТ</b>	
Эпилептогенные структурные изменения	3,08
Условно-эпилептогенные структурные изменения	1,28
Неэпилептогенные структурные изменения	0,29
Без патологии	1,33
<b>8. Результаты ЭЭГ/ВЭМ</b>	
Региональная ЭА	1,67
Генерализованная ЭА	0,46
Неспецифические изменения ЭЭГ	1,11
Нормальная ЭЭГ	1,02
<b>9. Комплаентность пациентов</b>	
Регулярный прием АЭП	0,90
Единичные пропуски АЭП	1,00
Нерегулярный прием АЭП	1,73
Итого сумма баллов по результатам 9 вопросов:	
<i>Примечание: при оценке менее 8,0 баллов, наиболее вероятным исходом будет являться 100% ремиссия. При пограничной оценке – от 8,0 до 8,72 баллов, наиболее вероятным исходом будет являться снижение частоты ЭП более, чем на 50%. При оценке более 8,72 баллов, наиболее вероятным исходом будет являться отсутствие эффекта от проводимой терапии.</i>	

Для оценки эффективности полученной модели был проведен ROC-анализ (рисунок 10). Площадь под кривой (AUC) составила 0,72

( $p < 0,001$ ). При пороге отсечки 8,78 балла чувствительность модели составила 84,0%, специфичность модели составила 50,4%.

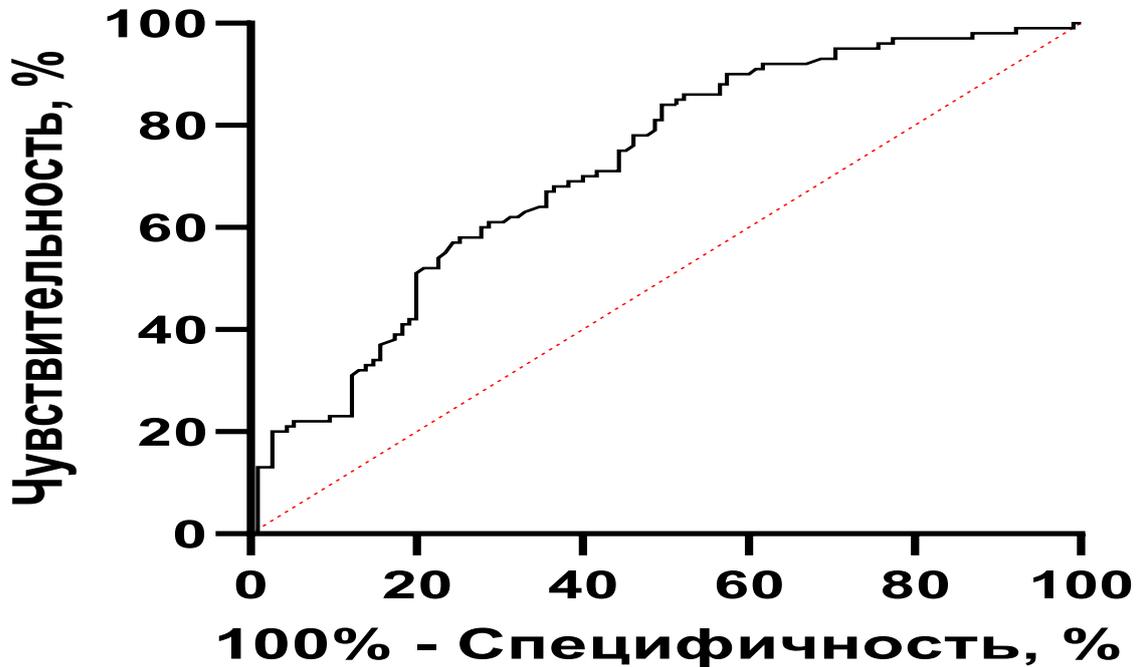


Рисунок 10. ROC-анализ: эффективность терапии АЭП (ремиссия + снижение частоты приступов VS отсутствие эффекта).

Для более детальной оценки эффективности полученной модели был проведен ROC-анализ внутри группы с положительным исходом, для чего все пациенты были разделены на пациентов с полной ремиссией и пациентов со снижением частоты ЭП более, чем на 50% (рисунок 11). Площадь под кривой (AUC) составила 0,68 ( $p=0,001$ ). При пороге отсечки 8,0 баллов чувствительность модели составила 77,1%, специфичность модели составила 50,8%.

Таким образом, при оценке менее 8,0 баллов, наиболее вероятным исходом будет 100% ремиссия. При пограничной оценке – от 8,0 до 8,72 баллов, наиболее вероятным исходом будет снижение частоты ЭП более, чем на 50%. При оценке более 8,72 баллов, наиболее вероятным исходом будет являться отсутствие эффекта от проводимой терапии АЭП.

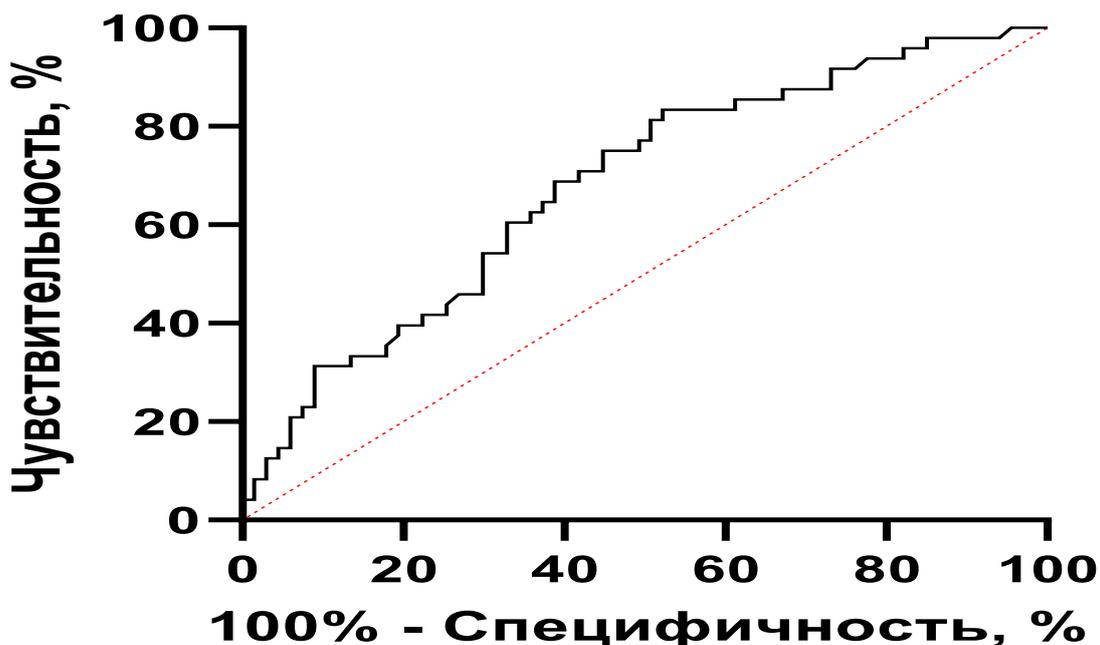


Рисунок 11. ROC-анализ: эффективность терапии АЭП (100% ремиссия/снижение частоты приступов более, чем на 50%).

#### ***Клиническое наблюдение № 1:***

Пациент П., 2005 г.р., (18 лет) пол мужской.

Анамнез заболевания: дебют фокальных моторных эпилептических приступов в возрасте 17 лет на фоне интенсивной физической нагрузки, затем присоединились вторично-генерализованные ЭП с фокальным компонентом с частотой несколько раз в месяц. Назначена монотерапия карбамазепином; по данным лекарственного мониторинга определена оптимальная максимально-переносимая доза карбамазепина 15 мг/кг/сутки – без эффекта. Отмечена высокая комплаентность. Продолжительность от дебюта заболевания до достижения ремиссии – 3 года.

Анамнез жизни: атипичные фебрильные судороги в возрасте 9 месяцев, наследственность по эпилепсии не отягощена, сопутствующие соматические заболевания - сахарный диабет 1 типа.

В неврологическом статусе не выявлено очаговой неврологической симптоматики.

Функциональные инструментальные исследования: МРТ головного мозга: ФКД Ia типа в базальных отделах левой височной доли; по данным ЭЭГ зарегистрирована региональная epileptiformная активность.

Лабораторные исследования: В общем анализе крови патологии не выявлено. В биохимическом анализе крови повышен уровень гликемии – 8,1 ммоль/л.

На основании данных анамнеза, клинического осмотра, результатов обследования установлен клинический диагноз: *Структурная фокальная височная эпилепсия с приступами с фокальным началом с жестовыми автоматизмами в правой руке с билатеральными тонико-клоническими приступами, резистентное течение. Фоновое заболевание: Врожденный порок развития головного мозга: ФКД в базальных отделах левой височной доли. Сопутствующее заболевание: Сахарный диабет I типа.*

Лечение: проведена коррекция противосудорожной терапии: добавлен лакосамид 4 – 10 мг/кг/сут.

Обсуждение: на фоне добавления к карбамазепину нового АЭП – лакосамида 4 – 10 мг/кг/сут эпилептические приступы в течении 6 месяцев были купированы. В данном случае наблюдался так называемый феномен «медового месяца» на введение лакосамида, после которого произошел срыв ремиссии. Таким образом, пациент П., был отнесен к II группе в нашем исследовании. Для определения прогноза течения эпилепсии проведено тестирование пациента П., в соответствии с разработанной нами шкалой оценки вероятности достижения ремиссии у взрослых пациентов с рецидивом ЭП (табл. 38).

Таблица 38

Результаты тестирования пациента П. по шкале оценки вероятности достижения ремиссии у взрослых пациентов с рецидивом ЭП

Показатель	Баллы
<i>1. Срок от дебюта до ремиссии (лет)</i>	Срок/5 0,2

<b>2. Наличие сопутствующих соматических заболеваний</b>	
Да	1,21
<b>3. Этиология эпилепсии</b>	
Структурная	1,42
<b>4. Семиология эпилептических приступов</b>	
ВГСП с фокальным дебютом	1,41
<b>5. Форма эпилепсии</b>	
Фокальная	1,30
<b>6. Частота эпилептических</b>	
Несколько раз в месяц	1,10
<b>7. Результаты МРТ/КТ</b>	
Эпилептогенные структурные изменение	3,08
<b>8. Результаты ЭЭГ/ВЭМ</b>	
Региональная ЭА	1,67
<b>9. Комплаентность пациентов</b>	
Регулярный прием АЭП	0,90
Итого сумма баллов по результатам 9 вопросов:	<b>12,29</b>
<i>Примечание: Примечание: при оценке менее 8,0 баллов, наиболее вероятным исходом будет являться 100% ремиссия. При пограничной оценке – от 8,0 до 8,72 баллов, наиболее вероятным исходом будет являться снижение частоты ЭП более, чем на 50%. При оценке более 8,72 баллов, наиболее вероятным исходом будет являться отсутствие эффекта от проводимой терапии.</i>	

Резюме: Сумма баллов по шкале оценки вероятности достижения ремиссии у взрослых пациентов с рецидивом ЭП – **12,29**. Наиболее вероятный исход – отсутствие эффекта от проводимой терапии. Предикторами неблагоприятного течения заболевания у данного пациента являются: структурная эпилепсия, фокальная форма; эпилептогенные изменения по данным нейровизуализации, региональная эпилептиформная активность на ЭЭГ, сопутствующая соматическая

патология. Пациент направлен на консультацию к нейрохирургу для решения вопроса о целесообразности проведения хирургического лечения.

***Клиническое наблюдение № 2:***

Пациент Л., 2000 г.р., (23 года) пол женский.

Анамнез заболевания: Дебют миоклоний век и верхних конечностей, в возрасте 15 лет, кроме того в течении первого года заболевания был зарегистрирован генерализованный тонико-клонический приступ в период утреннего пробуждения, короткой продолжительности, спонтанно купирующийся к моменту приезда скорой медицинской помощи, в течении последующих 8 месяцев от дебюта заболевания было отмечено 2 подобных ГСП, частоту миоклоний пациентка не фиксировала. Пациентка к неврологу не обращалась. При увеличении частоты ГСП до несколько раз в месяц был назначен препарат вальпроевой кислоты из расчета 35-40 мг/кг/сут (1500 мг) -приступы были купированы в течение 7 лет. Продолжительность от дебюта заболевания до достижения ремиссии – 3 года. Отмечена высокая комплаентность пациента.

Анамнез жизни: наследственность по эпилепсии отягощена (однократный генерализованный судорожный приступ после депривации сна у старшего брата), сопутствующие соматические заболевания отсутствуют.

В неврологическом статусе не выявлено очаговой симптоматики.

Инструментальные исследования: МРТ головного мозга: без патологии; по данным ЭЭГ/ВЭМ зарегистрирована генерализованная ЭА с фокальным компонентом. Во время проведения исследования у пациентки отмечались короткие миоклонии верхних конечностей с быстрым восстановлением уровня сознания до исходного и полной амнезией приступа.

Лабораторные исследования: В общем анализе крови и биохимическом анализе крови патологии не выявлено.

На основании данных анамнеза, клинического осмотра, результатов исследования установлен клинический диагноз: *Идиопатическая/генетическая генерализованная эпилепсия: юношеская миоклоническая эпилепсия (синдром Янца)*

*с миоклониями верхних конечностей, миоклониями век, генерализованными тонико-клоническими приступами.*

Лечение: проведена коррекция противоэпилептической терапии: при возобновлении терапии вальпроатами в максимальной терапевтической дозе снизилась частота ЭП до одного раза в месяц, при назначении комбинации препаратов вальпроевой кислоты 35-40 мг/кг/сут + леветирацетам 30 мг/кг/сут – отсутствие ЭП.

Обсуждение: В данном случае срыв ремиссии произошел по причине отмены АЭП терапии лечащим врачом на фоне стойкой клинико-медикаментозной ремиссии. Кроме того, важно отметить, что возврат к исходной терапии АЭП оказался неэффективен в монотерапии. Таким образом, пациент отнесен к группе 4 в нашем исследовании. Для определения прогноза течения эпилепсии проведено тестирование пациентки Л., в соответствии с разработанной шкалой оценки вероятности достижения ремиссии у взрослых пациентов с рецидивом ЭП (табл. 39).

Таблица 39

Результаты тестирования пациента Л., по шкале оценки вероятности достижения ремиссии у взрослых пациентов с рецидивом ЭП

<b>Показатель</b>	<b>Баллы</b>
<b>1. Срок от дебюта до ремиссии (лет)</b>	Срок/5 0,16
<b>2. Наличие сопутствующих соматических заболеваний</b>	
Нет	0,83
<b>3. Этиология эпилепсии</b>	
Генетическая	0,52
<b>4. Семиология эпилептических приступов</b>	
Генерализованные моторные ЭП	0,55
Миоклонии	1,03
<b>5. Форма эпилепсии</b>	
Генерализованная	0,52

<b>6. Частота эпилептических</b>	
Несколько раз в месяц	1,10
<b>7. Результаты МРТ/КТ</b>	
Без патологии	1,33
<b>8. Результаты ЭЭГ/ВЭМ</b>	
Генерализованная ЭА	0,46
<b>9. COMPLAINTНОСТЬ ПАЦИЕНТОВ</b>	
Регулярный прием АЭП	0,90
Итого сумма баллов по результатам 9 вопросов:	<b>7,4</b>
<i>Примечание: Примечание: при оценке менее 8,0 баллов, наиболее вероятным исходом будет являться 100% ремиссия. При пограничной оценке – от 8,0 до 8,72 баллов, наиболее вероятным исходом будет являться снижение частоты ЭП более, чем на 50%. При оценке более 8,72 баллов, наиболее вероятным исходом будет являться отсутствие эффекта от проводимой терапии.</i>	

Резюме: Сумма баллов по шкале оценки вероятности достижения ремиссии у взрослых пациентов с рецидивом ЭП – **7,4**. Наиболее вероятным исходом будет 100% ремиссия. Пациентке даны рекомендации по соблюдению комплаентности и нецелесообразности отмены АЭП, несмотря на отсутствие ЭП. Даны рекомендации по соблюдению режима труда и отдыха, рекомендовано избегать: депривации сна, пропуска приема лекарств, снижения дозы, и самостоятельной отмены АЭП.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

### *Частота рецидива ЭП у взрослых пациентов с эпилепсией после достижения ремиссии. Основные паттерны рецидива ЭП*

Согласно данным РПЭЛ, заболеваемость эпилепсией составляет 60-70 человек на 100000 населения [2;70], по данным зарубежных публикаций эпилепсия ежегодно диагностируется у 2,4 млн. человек [167]. Длительная ремиссия отмечается у 80% пациентов на фоне приема АЭП, среди которых менее чем у 50% ремиссия сохраняется после отмены АЭП [65], у 30% взрослых пациентов сохраняются ЭП, несмотря на проводимую терапию АЭП [20].

По-прежнему весьма противоречивым остается вопрос частоты рецидива ЭП у взрослых пациентов с эпилепсией после достижения ремиссии. Анализ результатов различных зарубежных исследований показал, что рецидив ЭП после достижения ремиссии варьировал от 20 до 78% у взрослых пациентов с эпилепсией [66,166]. В ранних исследованиях J. Annegers, et al., (1986) частота рецидива ЭП представлена минимально: у 36% пациентов через один год после первого ЭП и 56% – через 5 лет [32], в другой работе частота рецидивов ЭП составила 67% – в течении одного года после первого ЭП и 78% – в течении 3 лет [96].

В результате нашей работы у 23% пациентов отмечался рецидив ЭП после достижения ремиссии, при этом исследование не было ограничено возрастом дебюта эпилепсии, конкретной нозологической формой и продолжительностью заболевания.

Особую прогностическую значимость имеют факторы, негативно влияющие на возможность наступления ремиссии. В отдельных исследованиях описан такой неблагоприятный фактор, как семейная отягощенность по эпилепсии [26]; в другой работе у пациентов с врожденным неврологическим дефицитом ремиссия наступала в менее 46% наблюдений, кроме того, более низкие показатели ремиссии были установлены у пациентов со структурной эпилепсией [36].

Вместе с тем, несмотря на существующие исследования, посвященные изучению ремиссий и рецидивов ЭП, анализ отечественной литературы свидетельствует о том, что большинство аспектов данной проблемы остаются

спорными. В частности, отсутствуют исследования, посвященные изучению ремиссии и рецидивов ЭП у взрослых пациентов, как двух важных составляющих элемента единого хронического процесса.

В соответствии с целью и задачами работы нами исследованы 935 взрослых пациентов с эпилепсией. В исследование были включены 215 пациентов с различными формами эпилепсии (107 мужчин и 108 женщин в возрасте от 18 до 82 лет), наблюдавшихся в период 2015–2021 гг., у которых констатировано достижение ремиссии с последующим рецидивом ЭП.

Для решения поставленных задач обследованные пациенты были разделены на четыре группы в зависимости от паттерна рецидива ЭП.

Для оценки факторов, влияющих на прогноз заболевания, все пациенты были разделены на две группы. В группу с благоприятным прогнозом (прогноз «+») вошли пациенты с 100% ремиссией или снижением частоты ЭП более, чем на 50% (n=115), в группу с неблагоприятным прогнозом (прогноз «-») – пациенты, у которых, несмотря на проводимую терапию АЭП, отсутствовало снижение частоты ЭП (n=100).

В результате нашего исследования удалось кластеризовать обследованных пациентов в зависимости от паттерна рецидива ЭП. Рецидив ЭП, имел четкую причинно-следственную связь с воздействием провоцирующих факторов (I группа) – 37,2%. В данной группе пациентов основными провокаторами рецидива были: снижение дозы АЭП (68,75%), ЧМТ (10,0%), замена оригинального АЭП на аналог (6,25%). Следующий кластер пациентов был представлен паттерном спонтанного рецидива ЭП после ремиссии на эффективной терапии АЭП – 28% (III группа); рецидив ЭП после феномена «медового месяца» – 21,8% (II группа); рецидив ЭП после отмены терапии АЭП лечащим врачом – 13,02% (IV группа).

В то же время в других работах чаще рассматривается единичный паттерн рецидива, что не дает полной клинической картины. Например, Y. Li et al., (2020), изолированно изучил феномен рецидива у пациентов в результате отмены АЭП терапии. Коэффициент рецидива составил 29,8%. [131]. Становится понятным важность комплексного подхода к изучению течения взрослой эпилепсии,

с учетом вероятности достижения ремиссии и анализу рецидивов ЭП. По-прежнему дискуссионным остается роль этиологических факторов, клинико-диагностических особенностей заболевания, особенностей терапии АЭП, комплаентности пациентов в провокации рецидива ЭП и формировании ремиссии.

***Влияние клинико-anamnestических характеристик на эффективность терапии АЭП у взрослых пациентов с различными паттернами рецидива ЭП***

Изучение особенностей клинико-anamnestической характеристики пациентов с различными паттернами рецидива ЭП добавило определенную ясность в понимании механизма возникновения рецидива и достижения длительной ремиссии.

В каждой группе обследованные пациенты имели несколько отличающийся профиль течения, ремиссии и рецидива эпилепсии. Для пациентов I группы эпилепсия характеризовалась быстрым наступлением относительно длительной ремиссии. Для пациентов II группы характерно более длительное время от дебюта до наступления кратковременной ремиссии. Эту группу пациентов можно характеризовать как группу с наименее благоприятным течением эпилепсии. По динамике течения эпилепсии пациенты III группы были во многом похожи на пациентов I группы, однако длительность ремиссии у пациентов III группы была в несколько раз больше, чем у пациентов I группы. Третья группа характеризовалась самым благоприятным течением эпилепсии. Таким образом, позднее наступление ремиссии отмечалось во II и IV группах (3-4 года), короткая продолжительность ремиссии – во II группе (6 месяцев), длительная ремиссия – в III группе (11,9 лет) и высокая распространенность генерализованной эпилепсии – в I группе ( $p < 0,001$ ).

По нашим данным, возраст и пол пациента, возраст дебюта эпилепсии не оказывали влияния на вероятность достижения ремиссии. Было отмечено, что короткий период от манифестации эпилепсии до достижения ремиссии свидетельствовал в пользу благоприятного прогноза заболевания, что нашло подтверждение в работе S. Park et al., (2020) [150].

***Наследственная отягощенность по эпилепсии, сопутствующая соматическая патология, фебрильные судороги***

В настоящее время имеется тенденция к более раннему дебюту эпилепсии у пациентов с отягощенным семейным анамнезом. Статистически достоверных результатов связи наследственной отягощённости по эпилепсии с возрастом дебюта заболевания в нашем исследовании получено не было.

У пациентов с благоприятным и неблагоприятным прогнозом практически в равном количестве был отягощенный семейный анамнез по эпилепсии ( $p=1,000$ ), что говорит о необходимости проведения дополнительных, уточняющих генетических исследований для выявления возможного генетического субстрата заболевания. Однако в литературе есть и иные данные: в исследовании M. Ghiasian et al., (2020), наследственная предрасположенность по эпилепсии была в два раза больше, чем в нашем исследовании, в то же время возраст дебюта эпилепсии был значимо ниже у пациентов с отягощенным семейным анамнезом ( $p<0,05$ ), среди пациентов с рецидивом ЭП в 75% была выявлена семейная отягощенность по эпилепсии ( $p<0,05$ ) [87].

Определенную лепту в эпилептогенез рецидива ЭП у взрослых пациентов с эпилепсией внесла сопутствующая соматическая патология. Общепринято мнение, что в определенных условиях обострение хронической соматической патологии может быть причиной срыва ремиссии эпилепсии. В рамках нашего исследования сопутствующие заболевания выявлены у 70% пациентов, с доминированием заболеваний системы кровообращения – 19,5%, реже – органов дыхания – 14,0%, эндокринная патология – 12,1% и болезни мочевыделительной системы – 11,6%. Аналогично в своем наблюдении С. Helmstaedter et al., (2017) отметил, что у 70-80% пациентов с эпилепсией была отмечена сопутствующая патология, при этом 60% составили нарушения когнитивной сферы и дистимические расстройства [101].

По нашим данным сопутствующие соматические заболевания выявлены у 65,2% пациентов с благоприятным прогнозом и у 77,0% пациентов с неблагоприятным прогнозом ( $p=0,040$ ). Таким образом, сопутствующая соматическая патология достаточно часто встречается у взрослых пациентов с эпилепсией и является одним из неблагоприятных предикторов достижения ремиссии заболевания. Полученные нами результаты совпадают с литературными

данными [68] и сопоставимы с результатами национального исследования состояния здоровья в США (NHIS, 2010), где частота встречаемости сопутствующей соматической патологии у взрослых пациентов с эпилепсией, в сравнении с общей популяцией, представлена следующим образом: ожирение – 34,1%, заболевания органов дыхания – 19,9%, сердечно-сосудистые заболевания (инсульт) – 18,3%; онкологические заболевания – 11,3%; сахарный диабет – 7,1% [58]; в другой работе авторы продемонстрировали достаточно высокие цифры наличия кардиологической патологии у взрослых пациентов с эпилепсией, в частности, у 82% была описана бессимптомная форма синусовой тахикардии во время ЭП [176].

В настоящее время связь ФС в анамнезе и тяжестью эпилепсии во взрослом возрасте окончательно не определена [140]. В нашей работе у 13,5% обследованных пациентов со структурной эпилепсией в анамнезе были ФС. Для сравнения в зарубежном исследовании ФС в анамнезе встречались только в 2–5% наблюдений [60]. Рекомендовано проведение МРТ/КТ для исключения врожденной патологии гиппокампа, связанной с риском развития мезиального височного склероза и, в дальнейшем, формированием структурной эпилепсии височной локализации.

### *Этиологические факторы, семиология ЭП и форма эпилепсии*

В нашем исследовании удалось определить причину эпилепсии у 68,8% пациентов. Чаще встречалась структурная эпилепсия, диагностированная у 40,5% пациентов. Равным образом в исследованиях D. Bhalla et al., (2011), S. Balestrini et al., (2021) доминировала структурная эпилепсия у 41,9% – 53,3% пациентов. [36;48].

Генетическая эпилепсия в нашем исследовании была выявлена у 22,3% пациентов; реже – метаболическая, иммунная и инфекционная формы эпилепсии.

Вместе с тем, анализ наших данных показал достаточную информативность межгруппового анализа этиологии эпилепсии с учетом различных паттернов рецидива ЭП. Для пациентов I группы характерно наличие генетической и неуточненной форм эпилепсии, у пациентов II и III групп – структурной; у пациентов IV группы преобладала структурная и генетическая эпилепсии. Полученные результаты позволяют предположить о доминировании в общей популяции структурных и генетических форм эпилепсии.

Проанализированы формы эпилепсии. Согласно полученным данным, фокальная эпилепсия встречалась во II и III группах значительно чаще ( $p < 0,001$ ); в I группе генерализованная эпилепсия и фокальная эпилепсия отмечались примерно в равном количестве. Однако зарубежными коллегами были получены несколько другие данные, например, в исследовании E. Fernández-Suárez et al., (2015) распределение эпилепсии по формам было следующим: фокальная эпилепсия – 14,3%, генерализованная эпилепсия – 13,8%, неуточненная эпилепсия – 39,8% [73].

В соответствии с нашими результатами с точки зрения достижения стойкой медикаментозной ремиссии структурная фокальная эпилепсия имеет наименее благоприятный прогноз ( $p = 0,025$ ), а генетическая эпилепсия наиболее благоприятный прогноз ( $p = 0,012$ ). В исследованиях B. Callaghan et al., (2011), U. Seneviratne et al., (2012), X. Liang et al., (2022) структурная фокальная эпилепсия была связана со снижением вероятности ремиссии ЭП, благоприятный прогноз имела генетическая генерализованная эпилепсия по сравнению с фокальной ( $p < 0,005$ ) [55, 129, 165]. Однако достоверные рандомизированные исследования, изучающие долгосрочные прогнозы различных форм эпилепсии отсутствуют.

В нашем исследовании в результате анализа семиотики и частоты ЭП доминировали ВГСП с фокальным дебютом, моторные генерализованные ЭП, моторные фокальные ЭП с частотой: несколько раз в месяц – 54,9%, несколько раз в год – 17,7%, ежедневные – 15,8%.

При межгрупповом анализе было выявлено, что ВГСП с фокальным дебютом чаще диагностированы у пациентов II группы, по сравнению с пациентами I и III групп ( $p = 0,022$ ). ГСП значимо чаще встречались у пациентов III группы, чем у пациентов II и IV групп ( $p = 0,004$ ). Абсансы чаще встречались у пациентов I, чем у пациентов II и III групп ( $p = 0,003$ ). Кроме того, обращает на себя внимание большое число пациентов с ежедневными ЭП во II и IV группе, тогда как в III группе ежедневные ЭП встречались значительно реже. Фокальный характер ЭП ( $p = 0,042$ ) и их высокая частота ( $p = 0,038$ ) являлись клиническим предиктором высокого риска рецидива ЭП и неблагоприятным прогностическим признаком достижения ремиссии эпилепсии, в свою очередь генерализованный характер ЭП и их низкая частота

( $p=0,004$ ) выступали в качестве предикторов благоприятного прогноза заболевания. Для сравнения, в зарубежных исследованиях преобладали генерализованные моторные ЭП, ВГСП с фокальным дебютом, ФП без/с нарушения сознания [72,139;199]. Аналогично по результатам А. Del Felice et al., (2010) фокальные приступы и высокая частота ЭП до начала лечения были предикторами неблагоприятного течения эпилепсии [67].

***Влияние данных нейровизуализационных и нейрофизиологических методов диагностики на эффективность терапии АЭП у взрослых пациентов с рецидивом ЭП***

Использование МРТ высокого разрешения позволили тонко оценить структурные изменения и функциональную целостность головного мозга. В частности, были изучены микроструктурные изменения вещества мозга у пациентов с различными паттернами рецидива ЭП. После их сопоставления были верифицированы: эпилептогенные изменения – 10,2%, условно-эпилептогенные – 48,4% и неэпилептогенные – 45,2%. Среди эпилептогенных превалировала фокально-кортикальная дисплазия, условно-эпилептогенных – глиозно-кистозные изменения и внутримозговые/арахноидальные кисты, неэпилептогенных – венгерулодилатация. S. Kumar et al., (2017), подтвердил наличие у более 50% пациентов с фокальной эпилепсией структурных не дифференцированных поражений ГМ [119].

В нашей работе данные межгруппового анализа МРТ/КТ у обследованных пациентов демонстрируют преобладание эпилептогенных изменений во II группе, в сравнении с I группой ( $p=0,007$ ); условно-эпилептогенные изменения доминировали у пациентов I и III групп, в сравнении с пациентами IV группы ( $p=0,003$ ), у пациентов IV группы в основном церебральные изменения отсутствовали ( $p<0,001$ ). Статистически значимых различий между группами с прогнозом «+» и прогнозом «-» по отдельным показателям выявлено не было, однако, обращает на себя внимание тот факт, что эпилептогенные изменения чаще встречались у пациентов с неблагоприятным прогнозом ( $p=0,012$ ). В свою очередь, неэпилептогенные изменения преобладали у пациентов с прогнозом «+» ( $p=0,024$ ). Таким образом,

наше исследование доказывает необходимость относить пациентов со структурным церебральным дефектом по данным МРТ/КТ в группу с низким потенциалом наступления стойкой ремиссии ЭП, учитывая данный факт при назначении максимально эффективной терапии. Вместе с тем, T. Cardoso et al., (2006), также показал высокий процент рецидива ЭП у пациентов с структурными изменениями по данным МРТ исследования: 77% у пациентов с посттравматическими глиозными изменениями, 72% у пациентов с атрофией гиппокампа, по сравнению с пациентами, у которых изменения по данным МРТ отсутствовали – 38% [57]. В ряде случаев, следует учитывать ограниченность современных методик нейровизуализации, не способных верифицировать микроструктурные изменения, лежащие в основе заболевания.

Эпилептиформная активность на ЭЭГ является важным прогностическим фактором [210], вместе с тем, в зарубежных научных публикациях существует диаметрально противоположная точка зрения. Важность проведения ЭЭГ пациентам с диагнозом эпилепсия заключается не только в определении формы эпилепсии и дифференциального диагноза, но и в наблюдении за пациентом на всех этапах терапии и, что крайне важно, в период ремиссии ЭП на предмет целесообразности отмены АЭП терапии. Согласно рекомендациям (СААЕ, 2015), отмена терапии АЭП проводится даже при наличии эпилептиформной активности, что противоречит нашим результатам и данным большинства исследований [64]. Общепринято мнение, что эпилептиформная активность на ЭЭГ выступает фактором, снижающим вероятность достижения ремиссии [33, 45, 186].

В нашей работе у обследованных пациентов чаще регистрировалась региональная эпилептиформная активность – 34,9%, в меньшей степени – генерализованная эпилептиформная активность – 26,0%. Неспецифические изменения на ЭЭГ были выявлены у 11,2% пациентов. У 27,4% пациентов на ЭЭГ отклонения от нормы отсутствовали, что можно объяснить феноменом клинко-энцефалографической диссоциации, проявляющимся как наличием ЭЭГ-негативных ЭП, так и наличием бессимптомных ЭЭГ паттернов, затрудняющих подбор АЭП [118;162].

При межгрупповом сравнении паттернов рецидива ЭП нами было выявлено, что региональная эпилептиформная активность достоверно чаще встречалась у пациентов II и IV групп, чем у пациентов I группы ( $p=0,002$ ), в то время как у пациентов I группы, напротив, значимо чаще встречалась генерализованная эпилептиформная активность, в сравнении с пациентами II и III групп ( $p<0,001$ ). В целом, ЭА чаще отмечалась у пациентов IV группы. По нашим данным региональная эпилептиформная активность достоверно чаще была выявлена у пациентов с прогнозом «-», а генерализованная эпилептиформная активность у пациентов с прогнозом «+», что позволяет судить о более «злокачественном» течении фокальной формы эпилепсии. Таким образом, интерпретация результатов ЭЭГ помогает врачу-неврологу (эпилептологу) подтвердить или опровергнуть диагноз эпилепсии, установить определенную форму эпилепсии, уточнить семиологию ЭП, провести коррекцию терапии АЭП.

***Влияние терапии АЭП на прогноз эпилепсии, качество жизни у взрослых пациентов с различными паттернами рецидива ЭП***

В нашей работе АЭП монотерапию получали 55,8% пациентов, АЭП политерапию – 40,9% пациентов. Различий между группами выявлено не было. При монотерапии АЭП применяли VPA – 24,7% и CBZ – 20,5%, реже ТРМ – 6,0%. При политерапии АЭП – VPA+CBZ – 16,7%, VPA+ТРМ – 10,2%. Комбинации из трех АЭП препаратов использовали в единичных наблюдениях. Лечение рассматривалось как эффективное при урежении частоты ЭП на 50% и более. Несмотря на то, что АЭП монотерапию пациенты с благоприятным прогнозом получали несколько чаще, а политерапию – реже, статистически значимых различий по данному показателю получить не удалось.

Анализ результатов лечения в группе монотерапии показал наиболее частое использование препаратов VPA, CBZ и ТРМ у пациентов с прогнозом «+», кроме того, обращает на себя внимание тот факт, что ТРМ статистически значимо чаще назначали в группе пациентов с благоприятным прогнозом ( $p=0,018$ ). Среди схем АЭП политерапии у пациентов с благоприятным прогнозом наиболее часто применяли комбинации препаратов VPA+CBZ, VPA+ТРМ и VPA+LEV, обращает на

себя внимание то, что комбинация VPA+LEV была использована у пациентов с прогнозом «+», однако небольшая выборка не позволила выявить статистически значимых различий ( $p=0,063$ ).

К сожалению, некомплаентность является частым явлением в когорте взрослых пациентов, страдающих эпилепсией, составляя около 40%. По нашим данным адекватный режим приема терапии АЭП в полной мере соблюдали 78% пациентов. Нерегулярный прием лекарственных препаратов был зафиксирован у 7% пациентов, тогда как 6% пациентов позволяли себе единичные пропуски приема АЭП. Статистически значимых различий между группами выявлено не было. В исследовании приверженности к медикаментозному лечению у пациентов с эпилепсией, N. Malek et al., (2017) сообщили, что распространенность несоблюдения комплаенса у пациентов с различными формами эпилепсии варьируется от 26% до 79% [136].

В большинстве наблюдений нерегулярный прием терапии АЭП ассоциирован с неблагоприятным прогнозом заболевания, увеличивая его вероятность в среднем на 25% [51]. В нашей работе комплексный анализ связи комплаентности пациентов с прогнозом повторной ремиссии также позволил выявить более высокую комплаентность у пациентов с благоприятным прогнозом ( $p=0,018$ ).

В нашей работе отсутствие или снижение частоты ЭП достоверно чаще ассоциировалось с более высоким качеством жизни. Качество жизни пациентов мы оценили по шкале Qoile-10. Аналогичным образом в исследовании S. Lee, S. Rim et al., (2020) авторы изучили корреляцию самоконтроля при эпилепсии («совокупность шагов, предпринимаемых человеком для контроля ЭП и последствий эпилепсии») в лечении ЭП с КЖ, связанным со здоровьем (HRQoL) у лиц с эпилепсией в зависимости от рецидива ЭП и стигматизации эпилепсии. По результатам данного исследования шкала оценки КЖ (QOLIE-10) положительно коррелировала со шкалой самоконтроля эпилепсии (ESES), но отрицательно коррелировала с баллами шкалы больничной тревоги и депрессии (HADS), частотой и АЭП политерапией. Рецидив ГТКП, политерапия АЭП, депрессивные расстройства коррелировали с низким КЖ пациентов [127].

***Факторы ранней и поздней ремиссии у взрослых пациентов с рецидивом  
ЭП***

Сроки наступления ремиссии весьма противоречивы. Обратимся к имеющимся в литературе источникам: ремиссия классифицируется на раннюю (в течении первого года после верификации диагноза эпилепсии/назначения АЭП терапии), позднюю (наступившую после двух лет и более после верификации диагноза/назначения АЭП терапии) и эпизоды ремиссия/рецидив [67;178]. По данным P. Wolf et al., (2016), ремиссия наступает через 1,5-2 года и более [209], однако данные T. Glauser et al., (2013) указывают на возможность более быстрого достижения ремиссии. Согласно их исследованию около 60% пациентов с эпилепсией достигают ремиссии сразу после начала терапии АЭП [90]. В исследовании E. Veghi et al., (2010) было обнаружено, что ремиссия составила 56,3% – через 2 года после начала терапии АЭП, 62,6% – через 3 года, 69,4 % – через 5 лет, и 79,5% – через 10 лет. Также было отмечено, что ранней ремиссии достигли 23% пациентов, поздней ремиссии –10,8%. Однако в отличие от нашего исследования, было выяснено, что, единственным независимым критерием поздней ремиссии являлась корреляция между типом ЭП и их частотой до лечения [40]. В 18-летнем исследовании S. Abimbola et al, (2014): 32,7% пациентов достигли ранней ремиссии и 10,8% – поздней ремиссии. Вероятность 2-летней ремиссии составила 56,3% через 2 года после начала лечения и 62,6%, 69,4% и 79,5% через 3, 5 и 10 лет; значимыми предикторами поздней ремиссии стали: ФП, высокая частота ЭП до назначения терапии АЭП и эпилептиформная активность на ЭЭГ [163]. В 11-летнем исследовании G. Giussani et al., (2016), (n= 747): 59% пациентов достигли ремиссии ЭП. Вероятность достижения ремиссии от 1 года до 2 лет составила – 18%; от 2 до 3 лет – 34%; в течении 5 лет – 45%; в течении 10 лет – 52% [88].

В нашей работе пациенты, достигшие 100% ремиссии (n = 67), были разделены на подгруппы в зависимости от срока достижения контроля над приступами. Среди них 74,6% пациентов достигли ремиссии в течение одного года (ранняя ремиссия). В группу поздней ремиссии вошли 25,4% пациентов, среди них: 14,9% – достигли ремиссии в течение двух лет, 6,0% – в течение трех лет, 4,5% – в течение пяти лет.

Для оценки факторов, оказывающих влияние на достижение ранней ремиссии, был проведен сравнительный анализ возможных особенностей в группах. Факторами, свидетельствующими в пользу ранней ремиссии, были: генетическая эпилепсия, генерализованные моторные ЭП, генерализованная эпилептиформная активность. Факторами, свидетельствующими о поздней ремиссии: неуточненная эпилепсия, фокальные моторные ЭП, региональная эпилептиформная активность.

### ***Прогнозирование ремиссии у взрослых пациентов с рецидивом ЭП***

В результате нашего исследования 100% ремиссия была достигнута у 31,2% обследованных пациентов, снижение частоты ЭП более, чем на 50% – у 22,3% пациентов. У 46,5% пациентов, несмотря на проводимую терапию АЭП, приступы сохранялись. Наибольшая эффективность проводимой терапии АЭП была отмечена у пациентов с рецидивом ЭП, имеющих четкую причинно-следственную связь с воздействием провоцирующих факторов (I группа) при условии коррекции провокаторов рецидива. На протяжении пятилетнего катамнестического наблюдения ремиссия была максимальной у пациентов I группы, минимальной – у пациентов IV группы, что позволяет нам обратить внимание врача-невролога-эпилептолога на необходимость индивидуального подхода к пациенту в вопросе отмены АЭП терапии при стойкой электро-клинической ремиссии, учитывая соотношения рисков и пользы отказа от АЭП [59].

Принимая во внимание высокую социальную роль и распространенность эпилепсии, особый научный интерес представляет раннее выявление факторов благоприятного и неблагоприятного прогноза заболевания, определяющих течение эпилепсии и долгосрочный прогноз заболевания [9;39].

Анализ зарубежной литературы показал достаточно противоречивые данные. В исследовании F. Bisulli et al., (2018), (n=123): 37% пациентов достигли ремиссии в течение 1–4 лет, у 62,9% продолжались ЭП. Возраст дебюта >10 лет и отсутствие эпилептиформной активности на ЭЭГ являлись благоприятным предиктором ремиссии эпилепсии [49]. В исследовании K. Weżyk et al., (2020), (n=530) ремиссия ЭП была достигнута у 46,4% исследуемых пациентов. Исследователи отметили

генетическую эпилепсию и монотерапию АЭП как предиктор благоприятного прогноза достижения ремиссии. [207].

В нашей работе был установлен целый ряд достоверных предикторов прогноза «+»: короткий срок (в среднем один год) от дебюта эпилепсии до достижения ремиссии, генетическая эпилепсия, генерализованные ЭП, генерализованная эпилепсия, низкая частота ЭП, генерализованная эпилептиформная активность, комплаентность пациентов; предикторов прогноза «-»: сопутствующая соматическая патология, структурная эпилепсия, структурные изменения на МРТ/КТ, нерегулярный прием АЭП, региональная эпилептиформная активность, фокальные приступы.

На основании полученных данных о факторах благоприятного и неблагоприятного прогноза эпилепсии, нами разработана шкала оценки вероятности достижения ремиссии у взрослых пациентов с рецидивом ЭП, позволяющая лечащим врачам-неврологам (эпилептологам) на амбулаторном приеме определять долгосрочный прогноз заболевания и, тем самым, оптимизировать алгоритм ведения таких пациентов, повышая качество оказания специализированной неврологической медицинской помощи. Чувствительность данной шкалы составила 84,0%, специфичность – 50,4%.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день ремиссии и рецидивы приступов у взрослых пациентов с эпилепсией являются актуальной медико-социальной проблемой, поэтому уточнение паттернов рецидива ЭП и механизм достижения ремиссии остается первостепенной задачей исследований.

В процессе работы определена частота рецидива ЭП у взрослых пациентов с эпилепсией после достижения ремиссии – 23%. Все пациенты были кластеризованы на группы в зависимости от паттерна рецидива ЭП: рецидив ЭП, имеющий причинно-следственную связь с воздействием провоцирующих факторов; спонтанный рецидив ЭП после ремиссии на терапии АЭП; рецидив ЭП после феномена «медового месяца»; рецидив ЭП после отмены терапии АЭП лечащим врачом.

Основными провоцирующими факторами рецидива ЭП у взрослых пациентов с эпилепсией являются снижение дозы и отмена терапии АЭП, ЧМТ, замена оригинального АЭП на аналог.

Срок от дебюта заболевания до достижения ремиссии был наименее продолжительным у пациентов I и III групп, тогда как у пациентов II и IV групп этот показатель был значительно больше ( $p < 0,001$ ).

Наибольшая длительность ремиссии была отмечена у пациентов III группы, наименьшая – у пациентов II группы ( $p < 0,001$ ). Срок от дебюта заболевания до развития рецидива ЭП был наибольшим у пациентов III группы, а наименьшим – у пациентов I и II групп ( $p < 0,001$ ). Общая длительность эпилепсии была выше у пациентов III группы, по сравнению с пациентами I и II групп ( $p = 0,001$ ).

Определен этиологический фактор у обследованных пациентов: чаще была диагностирована структурная эпилепсия с доминированием фокальной и генерализованной форм, с преимущественно частыми (1–3 раза в месяц) ВГСП с фокальным дебютом и генерализованными моторными ЭП.

По результатам МРТ/КТ преобладали условно-эпилептогенные структурные изменения, ассоциированные преимущественно с церебральным глиозом и внутримозговыми/арахноидальными кистами. Неэпилептогенные были

представлены преимущественно вентрикулодилатацией, среди эпилептогенных структурных изменений доминировала фокально-кортикальная дисплазия. По результатам ЭЭГ/ВЭМ доминировала региональная эпилептиформная активность.

Сопутствующая соматическая патология у взрослых пациентов с эпилепсией, перенесших рецидив ЭП после достижения ремиссии встречалась в 71,6% наблюдений, с доминированием кардиоваскулярной патологии и болезней органов дыхания. Сопутствующие соматические заболевания, среди которых преобладали болезни системы кровообращения, дыхательной системы и онкологические заболевания, а также высокая частота приступов и отсутствие эффекта от терапии достоверно ( $p < 0,05$ ) ассоциировались с более низким качеством жизни пациентов.

Полная ремиссия ЭП у взрослых пациентов с эпилепсией, перенесших рецидив ЭП, была достигнута у 31,2% пациентов, снижение частоты ЭП более, чем на 50% – у 22,3% пациентов. Благоприятными прогностическими факторами ремиссии эпилепсии были: короткий срок (в среднем один год) от дебюта эпилепсии до достижения ремиссии, генетическая этиология эпилепсии, генерализованные ЭП, генерализованная эпилепсия, низкая частота ЭП, генерализованная эпилептиформная активность, комплаентность пациентов. Неблагоприятными признаками были: сопутствующая соматическая патология, структурная эпилепсия, эпилептогенные находки на МРТ/КТ, нерегулярный прием АЭП, региональная эпилептиформная активность, фокальные приступы.

Верифицирована ранняя ремиссия (в течение одного года) и поздняя ремиссия в течение двух, трех и пяти лет. С ранней ремиссией ассоциировались: генерализованные моторные судорожные приступы, генерализованная эпилептиформная активность на ЭЭГ/ВЭМ, генетическая эпилепсия, с поздней: региональная эпилептиформная активность, неуточненная эпилепсия, фокальные моторные ЭП.

Разработана шкала оценки вероятности достижения ремиссии у взрослых пациентов с рецидивом ЭП, позволяющая врачам-неврологам на ранних этапах заболевания прогнозировать течение эпилепсии.

## ВЫВОДЫ

1. Частота рецидива эпилептических приступов в исследуемой когорте составила 23%, основными паттернами рецидива были: рецидив после воздействия провоцирующих факторов – 37,2% (I группа); спонтанный рецидив – 28% (III группа); рецидив после периода «медового месяца» – 21,8% (II группа); рецидив после отмены терапии – 13% (IV группа).

2. Ранняя ремиссия была достигнута у 74,6% пациентов, поздняя у – 25,4%, среди них: 14,9% - в течение 2-х лет, 6% – в течение 3-х лет, 4,5% – в течение 5-и лет; с ранней ремиссией ассоциировались генерализованные приступы ( $p < 0,001$ ) и генерализованная эпилептиформная активность ( $p = 0,022$ ), с поздней – фокальные приступы ( $p = 0,001$ ), региональная эпилептиформная активность ( $p < 0,001$ ).

3. Основными клинико-anamnestическими особенностями течения эпилепсии являлись: поздняя ремиссия во II и IV группах (3-4 года), короткая продолжительность ремиссии во II группе (6 месяцев), максимальная продолжительность эпилепсии от дебюта до рецидива в III группе (11,9 лет), преобладание генерализованной эпилепсии в I группе ( $p < 0,001$ ). Структурная эпилепсия максимально представлена во II и III группах ( $p < 0,001$ ); генетическая эпилепсия – в IV и I группах ( $p < 0,001$ ). Эпилептогенные структурные изменения чаще встречались у пациентов II группы и минимально – у пациентов IV группы ( $p = 0,007$ ). Региональная эпилептиформная активность чаще выявлялась у пациентов II и IV групп ( $p = 0,002$ ), генерализованная – у пациентов I группы ( $p < 0,001$ ).

4. Сопутствующие соматические заболевания, среди которых преобладали болезни системы кровообращения, дыхательной системы и онкологические заболевания, а также высокая частота приступов и отсутствие эффекта от терапии достоверно ( $p < 0,05$ ) ассоциировались с более низким качеством жизни пациентов.

5. Вероятность рецидива эпилептических приступов сохраняется на протяжении всей жизни вне зависимости от течения эпилепсии. Наибольшая вероятность достижения ремиссии была у пациентов I и III групп; благоприятными прогностическими факторами были генерализованные приступы ( $p = 0,004$ ), быстрое достижение ремиссии от дебюта заболевания ( $p = 0,018$ ), высокая комплаентность

( $p=0,018$ ), низкая частота приступов ( $p=0,049$ ). Неблагоприятными – фокальные приступы ( $p=0,003$ ), региональная эпилептиформная активность на ЭЭГ ( $p=0,007$ ), низкая комплаентность ( $p=0,008$ ), структурный характер эпилепсии ( $p=0,025$ ), наличие сопутствующей соматической патологии ( $p=0,033$ ).

6. Разработанная шкала оценки вероятности достижения ремиссии у взрослых пациентов, перенесших рецидив эпилептических приступов, позволяет прогнозировать течение эпилепсии, выявлять неблагоприятные прогностические факторы; чувствительность шкалы составляет – 84%, специфичность – 50,4%.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Критериями групп риска рецидива ЭП у взрослых пациентов после достижения ремиссии являются: структурная форма эпилепсии, фокальные ЭП с региональной эпилептиформной активностью, верифицированный на МРТ/КТ структурный церебральный дефект, сопутствующая соматическая патология и отсутствие приверженности АЭП терапии.

2. Необходимо информировать пациентов с эпилепсией и их родственников на каждом визите к врачу-неврологу о возможных провоцирующих факторах ЭП: самостоятельное снижение дозы АЭП, самостоятельная отмена АЭП, ЧМТ, прием алкоголя, несоблюдение режима труда и отдыха. Высокая комплаентность пациентов повышает вероятность достижения длительной ремиссии.

3. При наличии эпилептиформной активности на ЭЭГ не следует отменять АЭП, даже в случае клинической ремиссии, так как, наличие эпилептиформной активности сопряжено с высоким риском рецидива ЭП. Отмену терапии АЭП рекомендовано проводить под контролем ЭЭГ/ВЭМ исследования и лекарственного мониторинга.

4. Применение предложенной шкалы вероятности достижения ремиссии позволяет планировать стратегию дальнейшего лечения с учетом достижения максимального эффекта медикаментозной терапии.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. А.А. Алиханов [и др.]. Визуализация эпилептогенных поражений мозга у детей – Москва: Видар-М, 2009. – 272 с. – ISBN 978-5-88429-124-9.
2. Авакян Г.Н. 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.– № 9 (1)– С. 6–25. – DOI 10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025.
3. Авакян Г.Н., Белоусова Е.Д., Бурд С.Г., Власов П.Н., Ермоленко Н.А., Киссин М.Я., Лебедева А.В., Липатова Л.В., Китева-Тренчевска Г. Проблемы эпилептологии. Ключевые приоритеты, задачи, вызовы и способы их решения. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019; 11 (4): 395-406. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.4.395-406.
4. Авакян Г. Н., Блинов Д. В., Алиханов А. А., Перепелова Е. М., Перепелов В. А., Бурд С. Г., Лебедева А. В., Авакян Г. Г. Рекомендации Российской Противоэпилептической Лиги (РПЭЛ) по использованию магнитно-резонансной томографии в диагностике эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019; 11 (3): 208-232.
5. Авакян Г.Н. Трансформации эпилептической системы. Состояние вопроса и возможности решения проблемы / Г. Н. Авакян, Г. Г. Авакян // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2017. – Т. 9. – № 2. – С. 6-19. – DOI 10.17749/2077-8333.2017.9.2.006-019.
6. Айвазян С.О., Ширяев Ю.С. Современное лечение лекарственно-устойчивой эпилепсии, доступное на русском языке. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016;8(1):22-28.
7. Воронкова К.В., Петрухин А.С., Пылаева О.А., Холин А.С. Рациональная антиэпилептическая фармакология. Руководство для врачей. — М.: Бином пресс, 2008. – С. 192.

8. Гехт А.Б. Эпидемиологические и фармакоэкономические аспекты эпилепсии. В кн.: Международная конференция «Эпилепсия – медико-социальные аспекты, диагностика и лечение» во время XI Российского Национального Конгресса «Человек и лекарство» (Москва, 22 апреля 2004 г). М.: ЗАО «Светлица» 241 – С. 129-134.

9. Карлов В.А., Рокотянская Е.М., Коваленко Г.А., К вопросу о рецидивах у взрослых больных с эпилепсией//Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2011. №2.

10. Карлов В.А., Рокотянская Е.М. Факторы провокации рецидивов в течение эпилепсии // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. - 2011. - Т. 111.- N 5, вып. 2: Эпилепсия. - С. 18-22.

11. Карлов В.А. Российская лига против эпилепсии: ответ на настоящий вызов. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2021;13(1S):88-90.

12. Карлов В.А., Бурд С.Г., Миронов М.Б., Кукина Н.В., Рублева Ю.В. Эпилептологическая служба в России сегодня. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2021;13(1):6-20.

13. Карлов В. А. Стратегия и тактика терапии эпилепсии сегодня. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2004; 104: 8: 28-34.

14. Котов А.С. Предикторы фармакорезистентности эпилепсии у взрослых. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2012; 6 (1): 25-31.

15. Котов А.С. Противозепилептические препараты и аггравация приступов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014; 114 (11-2): 32-36.

16. Котов, А.С. Тревога и депрессия у пациентов с эпилепсией / А.С. Котов // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2014. – Т. 6. – № 3. – С. 58. – EDN SYEMBZ.

17. Котов А.С. Фармакорезистентная эпилепсия: Руководство для врачей / А.С. Котов К.В. Фирсов. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью

"Медицинское информационное агентство", 2022. С.– 160. – ISBN 978-5-907098-54-1.

18. Котов А.С. Фокальные эпилепсии у взрослых: клиническая лекция / А.С. Котов // РМЖ. Медицинское обозрение. –2019.–№ 4 (II) –С. 95–99.

19. Котов А.С., Рудакова И.Г., Белова Ю.А. Предикторы эффективности лечения симптоматических и криптогенных парциальных эпилепсий у взрослых. Альманах клинической медицины. 2006; XIII: 49-55.

20. Милованова О.А., Степанищев И.Л., Чучин М.Ю., Немцова М.В., Нестеровский Ю.Е. Эпилепсии и эпилептические синдромы младенчества, детства и подросткового возраста (клиника, диагностика, лечение, дифференциация с неэпилептическими пароксизмами). – М.: Издательский центр «Элита – Дизайн», 2010. – 176 с. ISBN 978-5-7249-1492-5.

21. Мильчакова Л.Е. Эпилепсия в отдельных субъектах Российской Федерации: эпидемиология, клиника, социальные аспекты, возможности оптимизации фармакотерапии: дис. р. д-ра мед. наук. - М., 2008. С. – 23.

22. Рекомендации экспертного Совета по нейрофизиологии Российской противоэпилептической Лиги по проведению рутинной ЭЭГ. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016;8(4):99-108.

23. Рудакова И.Г., Котов А.С., Белова Ю.А. Применение дженериковых препаратов в лечении эпилепсии на примере Топирамата. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011; 111 (3): С. – 38-43.

24. Федин А.И. Окислительный стресс при фокальной, симптоматической и криптогенной эпилепсии в молодом возрасте / А.И. Федин, Е.В. Старых, О.А. Баранова, А.В. Чеканов, Д.В. Торшин, Е.В. Михайлова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2020. - Т. 120. - № 7. – С. 17-22.

25. Фирсов К.В., Амирханян М.Г., Котов А.С. Можно ли предсказать эффективность лечения фокальных эпилепсий у взрослых? Эпилепсия и

пароксизмальные состояния. 2019; 11 (4): 312-320. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.4.312-320.

26. Фирсов К.В., Амирханян М.Г., Котов А.С. Пациенты с резистентной очаговой эпилепсией: что влияет на качество жизни? Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019;11(3): –С. 233-243.

27. Adebayo P., Akinyemi R., Ogun S., Ogunniyi A. Seizure severity and health-related quality of life of adult Nigerian patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2014; 129:102–8.

28. Aktekin B., Dogan E., Oguz Y., Senol Y. Withdrawal of antiepileptic drugs in adult patients free of seizures for 4 years: a prospective study. *Epilepsy Behav.* 2006; 8:616–9.

29. Alesefir W., Maillard L., Klemina I., Vignal J.P., Tyvaert L. Short-term risk of relapse after a first unprovoked seizure in an adult population. *Neurophysiology Clin.* 2020 Apr;50(2):P. 87-92. doi: 10.1016/j.neucli.2020.01.004. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32067861.

30. Abimbola S., Martiniuk A.L., Hackett M.L., Anderson C.S. The influence of design and definition on the proportion of general epilepsy cohorts with remission and intractability. *Neuroepidemiology.* 2011;36(3):204-12. doi: 10.1159/000327497. Epub 2011 May 24. PMID: 21606654.

31. Andres M. Kanner, Ashman E., Gloss D., Harden C., Bourgeois B., Jocelyn F. Bautista, Abou-Khalil B., Burakgazi-Dalkilic E., E Llanas Park E., Stern J., Hirtz D., Nespeca M., Gidal B., Faught E., French J. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society *Neurology* Jul 2018, 91 (2) P. 82-90; DOI:10.1212/WNL.0000000000005756.

32. Annegers J., Shirts S., Hauser W. and Kur-land L. Risk of recurrence after an initial unprovoked seizure. *Epilepsia* 1986; 27: P. 43–50.
33. Atalar A., Baykan B. Different Prognostic Patterns in Epilepsies and Considerations About the Denotations of Atypical Patterns. *Noro Psikiyatrs Ars.* 2022 Jan 31;59(1):P. 68-76. doi: 10.29399/npa.27976. PMID: 35317501; PMC8895800.
34. Avanzini G. Is tolerance to antiepileptic drugs clinically relevant? *Epilepsia.* 2006 Aug;47(8):1285-7.
35. Ayanda K., Sulyman D. Determinants of quality of life in adults living with epilepsy. *Ann Afr Med.* 2020 Jul-Sep;19(3):P. 164-169.
36. Balestrini S., Arzimanoglou A., Blümcke I., Scheffer I., Wiebe S., Zelano J., Walker M. The aetiologies of epilepsy. *Epileptic Disord.* 2021 Feb 1;23(1):1-16. doi: 10.1684/epd.2021.1255. PMID: 33720020.
37. Bastos F., & Cross J. (2020). Epilepsy. *Handbook of clinical neurology*, 174, P. 137–158. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64148-9.00011-9>.
38. Baumgartner C., Lurger S., Leutmezer F. Autonomic symptoms during epileptic seizures. *Epileptic Disord* 2001; 3(3): 103– 16.
39. Beghi E., Beretta S., Carone D., Zanchi C., Bianchi E., Pirovano M., Trentini C., Padovano G., Colombo M., Cereda D., Scanziani S., Giussani G., Gasparini S., Bogliun G., Ferrarese C. PRO-LONG Study Group. Prognostic patterns and predictors in epilepsy: a multicentre study (PRO-LONG). *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019 Nov;90(11):P. 1276-1285. doi: 10.1136/jnnp-2019-320883. Epub 2019 Jun 27. PMID: 31248935.
40. Beghi E., Boero G., La Neve A., Bogliun G., De Palo A., Specchio L. Early versus late remission in a cohort of patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia.* 2010 Jan;51(1):P. 37-42. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02141. x. Epub 2009 Jun 1. PMID: 19490039.
41. Beghi E. Prognosis of first seizure. In: Jallon P., Berg A., Dulac O., Hauser W. *Prognosis of epilepsies.* Montrouge: John Libbey, 2003: 21-8.

42. Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*. 2020;54(2):1. P. 85-191. doi: 10.1159/000503831. Epub 2019 Dec 18. PMID: 31852003.

43. Beghi E., Giussani G., Sander J. The natural history and prognosis of epilepsy. *Epileptic Disord*. 2015 Sep;17(3):243–53.

44. Beghi E., Hesdorffer D. Prevalence of epilepsy – an unknown quantity. *Epilepsia*. 2014 Jul;55(7):963–7.

45. Benbadis S., Beniczky S., Bertram E., MacIver S., Moshé S. The role of EEG in patients with suspected epilepsy. *Epileptic Disord*. 2020 Apr 1;22(2): P.143-155. doi: 10.1684/epd.2020.1151. PMID: 32364504.

46. Berg A., Rychlik K. The course of childhood-onset epilepsy over the first two decades: a prospective, longitudinal study. *Epilepsia*. 2015 Jan;56(1):40–8.

47. Berg A., Testa F., Levy S. Complete remission in nonsyndromic childhood-onset epilepsy. *Ann Neurol*. 2011;70: P. 566-573.

48. Bhalla D., Godet B., Druet-Cabanac M., Preux P. The etiology of epilepsy: a comprehensive review. *Expert Rev Neurother*. 2011 Jun;11(6):861-76. doi: 10.1586/ern.11.51. PMID: 21651333.

49. Bisulli F., Menghi V., Vignatelli L., Licchetta L., Zenesini C., Stipa C., Morigi F., Gizzi M., Avoni P., Provini F., Mostacci B., d'Orsi G., Pippucci T., Muccioli L., Tinuper P. Epilepsy with auditory features: Long-term outcome and predictors of terminal remission. *Epilepsia*. 2018 Apr; 59(4): P. 834-843. doi: 10.1111/epi.14033. Epub 2018 Feb 21. PMID: 29464704.

50. Bonnett L., Shukralla A., Tudur-Smith C., Williamson P., Marson A. Seizure recurrence after antiepileptic drug withdrawal and the implications for driving: further results from the MRC Antiepileptic drug Withdrawal Study and a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011; 82:1328–33.

51. Bonnett L., Tudur Smith C., Donegan S., Marson A. Treatment outcome after failure of a first antiepileptic drug. *Neurology*. 2014; 83: P. 552-560.

52. Boshuisen K., Arzimanoglou A., Cross J., Uiterwaal C., Polster T., van Nieuwenhuizen O., et al. Timing of antiepileptic drug withdrawal and long-term seizure outcome after paediatric epilepsy surgery (TimeToStop): a retrospective observational study. *Lancet Neurol.* 2012; 11:784–91.

53. Brodie M., Barry S., Bamagous G., Norrie J., Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology.* 2012 May; 78(20):1548–54.

54. Callaghan B., Anand K., Hesdorffer D., Hauser W., French J. Likelihood of seizure remission in an adult population with refractory epilepsy. *Ann Neurol.* 2007; 62: P. 382-389.

55. Callaghan B., Schlesinger M., Rodemer W., Pollard J., Hesdorffer D., Allen Hauser W., French J. Remission and relapse in a drug-resistant epilepsy population followed prospectively. *Epilepsia.* 2011 Mar; 52(3): 619-26. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02929. x. Epub 2011 Jan 26. PMID: 21269287; PMCID: PMC3147304.

56. Callenbach P., Bouma P., Geerts A., Arts W., Stroink H., Peeters E., et al. Long term outcome of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: Dutch study of epilepsy in childhood. *Seizure.* 2010; 19:501–6.).

57. Cardoso T., Coan A., Kobayashi E. Guerreiro C., Li L., Cendes F. Hippocampal abnormalities and seizure recurrence after antiepileptic drug withdrawal. *Neurology.* 2006; 67:134–6.).

58. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Comorbidity in adults with epilepsy--United States, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013 Nov 1;62(43):849-53.

59. Cerulli Irelli E., Orlando B., Salamone E., Fisco G., Barone F., Morano A., Fanella M., Fattouch J., Manfredi M., Giallonardo A., Di Bonaventura C. High rates of early remission pattern in adult-onset compared with earlier-onset idiopathic generalized epilepsy: A long-term follow-up study. *Seizure.* 2022 Jan; 94: P. 52-56. doi: 10.1016/j.seizure.2021.11.019. Epub 2021 Nov 26. PMID: 34864252.

60. Cerisola A., Chaibún E., Rosas M., Cibils L. Crisis o convulsiones febriles: certezas y preguntas [Febrile seizures: questions and answers]. *Medicina (B Aires)*. 2018; 78 Suppl 2: P. 18-24. Spanish. PMID: 30199360.

61. Chadwick D. The treatment of the first seizure: the benefits. *Epilepsia*. 2008; 49: P. 26-28.

62. Chen Z., Brodie M.J., Liew D., Kwan P. Treatment Outcomes in Patients with Newly Diagnosed Epilepsy Treated with Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study. *JAMA Neurol*. 2018 Mar 1;75(3):279-286. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.3949.

63. Choi S., Kim S., Kim W., Shim Y., Kim H., Hwang H., et al. Antiepileptic drug withdrawal aftersurgery in children with focal cortical dysplasia: seizure recurrence and its predictors. *J Clin Neurol*. 2019; 15:84–9.

64. Chinese Association Against Epilepsy. Clinical diagnosis and treatment guideline: epilepsy (rev. 2015). Beijing: People's Medical Publishing House; 2015; P. 1–159;

65. Christian C., Reddy D., Maguire J., Forcelli P. Sex Differences in the Epilepsies and Associated Comorbidities: Implications for Use and Development of Pharmacotherapies. *Pharmacol Rev*. 2020 Oct; 72(4): P. 767-800. doi: 10.1124/pr.119.017392. PMID: 32817274; PMCID: PMC7495340.

66. Christian C., Reddy D., Maguire J., Forcelli P. Sex Differences in the Epilepsies and Associated Comorbidities: Implications for Use and Development of Pharmacotherapies. *Pharmacol Rev*. 2020 Oct; 72(4): P. 767-800. doi: 10.1124/pr.119.017392. PMID: 32817274; PMCID: PMC7495340.

67. Del Felice A., Beghi E., Boero G. Early versus late remission in a cohort of patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia*. 2010; 51: P. 37-42.

68. Elliott J., Lu B., Shneker B., Charyton C., Layne Moore J. Comorbidity, health screening, and quality of life among persons with a history of epilepsy. *Epilepsy Behav*.

2009 Jan; 14(1):125-9. doi: 10.1016/j.yebeh.2008.10.013. Epub 2008 Nov 20. PMID: 18983943.

69. Ettore B., Giussani G., Josemir W. Sander. The natural history and prognosis of epilepsy. *Epileptic Disorders*. 2015; 17(3): P. 243-253. doi:10.1684/epd.2015.0751.

70. Falco-Walter J. Epilepsy-Definition, classification, pathophysiology, and epidemiology. *Semin Neurol*. 2020 Dec; 40(6): P. 617-623. doi: 10.1055/s-0040-1718719. Epub 2020 Nov 5. PMID: 33155183.

71. Fernandez-Baca Vaca G., Park J. Focal EEG abnormalities and focal ictal semiology in generalized epilepsy. *Seizure*. 2020 Apr; 77: P. 7-14. doi: 10.1016/j.seizure.2019.12.013. Epub 2019 Dec 20. PMID: 31882201.

72. Fernandez-Baca Vaca G., Mayor C., Losarcos N., Park J., Lüders H. Epileptic seizure semiology in different age groups. *Epileptic Disord*. 2018 Jun 1; 20(3): P. 179-188. doi: 10.1684/epd.2018.0970. PMID: 29905152.

73. Fernández-Suárez E., Villa-Estébanez R., Garcia-Martinez A., Fidalgo-González J., Zanabili Al-Sibbai A., Salas-Puig J. Prevalencia, tipo de epilepsia y uso de farmacos antiepilépticos en atención primaria [Prevalence, type of epilepsy and use of antiepileptic drugs in primary care]. *Rev Neurol*. 2015 Jun 16; 60(12):535-42. Spanish. PMID: 26062825.

74. Fiest K., Sauro K., Wiebe S., Patten S., Kwon C., Dykeman J., et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017 Jan; 88(3): P. 296–303.

75. Fisher R., Acevedo C., Arzimanoglou A., Bogacz A., Cross J., Elger C., et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Apr; 55(4): 475–82.

76. Fisher R., Cross J., D'Souza C., French J., Haut S., Higurash N., Hirsch E., Jansen F., Lagae F., Lagae L., Moshe S., Peltola J., Roulet E., Scheffer I., Scheltze-Bonhage A., Somerville E., Sperling M., Yacubian EM, Zuberi S. Instruction manual for

the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017; 58(4): P. 531-542. <https://doi.org/10.1111/epi.13671>.

77. Fisher R., Cross J., French J., Hirsch E., Higurashi N., Hirsch E., Jansen F., Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017; 58(4): P.522-530. <https://doi.org/10.1111/epi.13670>.

78. Fisher R., van Emde Boas W., Blume W., Elger C., Genton P., Lee P., et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005 Apr; 46(4):470–2.

79. Fonseca E., Guzmán L., Quintana M., Abaira L., Santamarina E., Salas-Puig X., et al. Efficacy, retention, and safety of brivaracetam in adult patients with genetic generalized epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2020; 102:106657.

80. Fray S., Ben Ali N., Kchaou M., Chebbi S., Belal S. Predictors factors of refractory epilepsy in childhood. *Rev Neurol (Paris)*. 2015; P. 171:730.

81. Gaitatzis A., Carroll K., Majeed A., et al. The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. *Epilepsia* 2004; 45(12): 1613– 22.

82. Gaitatzis A., Sisodiya S., Sander J. The somatic comorbidity of epilepsy: a weighty but often unrecognized burden. *Epilepsia*. 2012 Aug; 53(8):1282-93.

83. Galovic M., Ferreira-Atuesta C., Abaira L., Döhler N., Sinka L., Brigo F., Bentes C., Zelano J., Koepp M. Seizures and Epilepsy After Stroke: Epidemiology, Biomarkers and Management. *Drugs Aging*. 2021 Apr; 38(4): P. 285-299. doi: 10.1007/s40266-021-00837-7. Epub 2021 Feb 23. PMID: 33619704; PMCID: PMC8007525.

84. Galovic M., Koepp M. Advances of Molecular Imaging in Epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016 Jun; 16(6):58. doi: 10.1007/s11910-016-0660-7. PMID: 27113252; PMCID: PMC4844640.

85. GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurology*. 2019; 18:357–75.

86. Geithner J., Schneider F., Wang Z., Berneiser J., Herzer R., Kessler C., et al. Predictors for long-term seizure outcome in juvenile myoclonic epilepsy: 25–63 years of followup. *Epilepsia*. 2012; 53:1379–86.

87. Ghiasian M., Daneshyar S., Khanlarzadeh E., Bolouri Novin M. Investigating the relationship of positive family history pattern and the incidence and prognosis of idiopathic epilepsy in epilepsy patients. *Caspian J Intern Med*. 2020;11(2):219-222. doi: 10.22088/cjim.11.2.219. PMID: 32509252; PMCID: PMC7265512

88. Giussani G., Canelli V., Bianchi E., Erba G., Franchi C., Nobili A., et al.; EPIRES Group. Long-term prognosis of epilepsy, prognostic patterns and drug resistance: a population-based study. *Eur J Neurol*. 2016 Jul; 23(7):1218–27.

89. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B., Cnaan A., Chadwick D., Guerreiro C., et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes // *Epilepsia*. - 2006. - V. 47. - 1094–120.

90. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B., Cnaan A., Guerreiro C., Kälviäinen R., et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013; 54:551–63.

91. Gordon-Perue G., Gayle F., Fraser R., Ali A. Quality of life of patients with epilepsy living in Kingston, Jamaica. *Epilepsy Behav*. 2011; 21:23–6.

92. Gul Z., Atakli H. Effect of the COVID-19 pandemic on drug compliance and stigmatization in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2021 Jan; 114(Pt A):107610. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107610. Epub 2020 Nov 24. PMID: 33243679; PMCID: PMC7685058.

93. Hakami T. Neuropharmacology of Antiseizure Drugs. *Neuropsychopharmacol Rep.* 2021 Sep;41(3): P. 336-351. doi: 10.1002/npr2.12196. Epub 2021 Jul 23. PMID: 34296824; PMCID: PMC8411307.
94. Harroud A., Weil A., Bouthillier A., Nguyen D. Prognostic tests and antiepileptic drug withdrawal after epilepsy surgery. *Can J Neurol Sci.* 2014; 41:409–12.
95. Harsono H. The quality of life of epileptic patients. *Univ Med.* 2008; 27:194–203.
96. Hart Y., Sander J., Johnson A., Shorvon S. National general practice study of epilepsy: recurrence after a first seizure [see comments]. *Lancet* 1990; 336: P. 1271–1274.
97. Hauser W. Beghi E. First seizure definitions and worldwide incidence and mortality. *Epilepsia.* 2008; 49: P. 8-12.
98. Hawash K., Rosman N. Partial Seizures Predict an Increased Risk of Seizure Recurrence After Antiepilepsy Drugs Are Withdrawn? *Journal of Child Neurology.* 2003; 18(5): P. 331-337.
99. Healy L., Moran M., Singhal S., O'Donoghue M., Alzoubidi R., Whitehouse W. Relapse after treatment withdrawal of antiepileptic drugs for juvenile absence epilepsy and juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure.* 2018; 59: P. 116–22.
100. Heilman K. Emotion and mood disorders associated with epilepsy. *Handb Clin Neurol.* 2021; 183: P.169-173.
101. Helmstaedter C., Witt J. Epilepsy and cognition - A bidirectional relationship? *Seizure.* 2017 Jul; 49: P. 83-89. doi: 10.1016/j.seizure.2017.02.017. Epub 2017 Mar 1. PMID: 28284559.
102. Henning O., Medalen T.E.M., Nakken K.O., Lossius M.I. How often do doctors discuss drug withdrawal with their seizure-free patients with epilepsy? *Epilepsy Behav.* 2020 Jul; 108:107095. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107095. Epub 2020 Apr 19. PMID: 32320921.

103. He R., Zeng Q., Zhu P., Bao Y., Zheng R., Xu H. Risk of seizure relapse after antiepileptic drug withdrawal in adult patients with focal epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2016; 64:233–8.
104. Hesdorffer D., Benn E., Cascino G., Hauser W. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia.* 2009; 50:P. 1102-1108.
105. Incecik F., Herguner O., Altunbasak S., Mert G., Kiris N. Risk of recurrence after discontinuation of antiepileptic drug therapy in children with epilepsy. *J Pediatr Neurosci.* 2014; 9:100–4.
106. Inoue Y., Hamano S., Hayashi M., Sakuma H., Hirose S., Ishii A., Honda R., Ikeda A., Imai K., Jin K., Kada A., Kakita A., Kato M., Kawai K., Kawakami T., Kobayashi K., Matsuishi T., Matsuo T., Nabatame S., Okamoto N., Ito S., Okumura A., Saito A., Shiraishi H., Shirozu H., Saito T., Sugano H., Takahashi Y., Yamamoto H., Fukuyama T., Kuki I. Burden of seizures and comorbidities in patients with epilepsy: a survey based on the tertiary hospital based Epilepsy Syndrome Registry in Japan. *Epileptic Disord.* 2022 Feb 1; 24(1): P. 82-94. doi: 10.1684/epd.2021.1361. PMID: 35118943.
107. Institute of Medicine. *Epilepsy across the spectrum: promoting health and understanding.* Washington DC: The National Academy Press; 2012.
108. Jallon P., Berg A., Dulac O., Hauser W. *Prognosis of epilepsies.* Montrouge: John Libbey; 2003.
109. Jette N., Fiest K., Sauro K., et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology.* 2017; 88(3): P. 296–303.
110. Jiménez-Villegas M., Lozano-García L., Carrizosa-Moog J. Update on first unprovoked seizure in children and adults: A narrative review. *Seizure.* 2021 Aug; 90: P. 28-33. doi: 10.1016/j.seizure.2021.03.027. Epub 2021 Mar 30. PMID: 33840584.

111. Joshi R., Tripathi M., Gupta P., Gulati S., Gupta Y. Adverse effects & drug load of antiepileptic drugs in patients with epilepsy: Monotherapy versus polytherapy. *Indian J Med Res.* 2017 Mar; 145(3): P. 317-326. doi: 10.4103/ijmr.IJMR\_710\_15. PMID: 28749393; PMCID: PMC5555059.
112. Kanner A., Ashman E., Gloss D., Harden C., Bourgeois B., Bautista J., et al. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy: Report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American academy of neurology and the American epilepsy society. *Neurology.* 2018; 91: P. 82–90.
113. Kelvin E., Hesdorffer D., Bagiella E., Andrews H., Pedley T., Shih T., et al. Prevalence of self-reported epilepsy in a multiracial and multiethnic community in New York City. *Epilepsy Res.* 2007 Dec; 77(2-3): P.141–50.
114. Kerkhof M., Koekkoek J., Vos M., van den Bent M., Taal W., Postma T., et al. Withdrawal of antiepileptic drugs in patients with low grade and anaplastic glioma after long-term seizure freedom: a prospective observational study. *J Neuro-Oncol.* 2019; 142:463–70.
115. Kerr M. The impact of epilepsy on patients' lives. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2012; (194): P. 1-9. doi: 10.1111/ane.12014. PMID: 23106520.
116. Klodowski D., George B., Sperling M. Seizure latency and epilepsy localization as predictors of recurrence following epilepsy surgery. *Epilepsia.* 2022 May; 63(5): P. 1074-1080. doi: 10.1111/epi.17224. Epub 2022 Mar 21. PMID: 35286721.
117. Koepp M., Farrell F., Collins J., Smith S. The prognostic value of long-term ambulatory electroencephalography in antiepileptic drug reduction in adults with learning disability and epilepsy in long-term remission. *Epilepsy Behav.* 2008; 13:474–7.
118. Koutroumanidis M., Arzimanoglou A., Caraballo R., Goyal S., Kaminska A., Laoprasert P., Oguni H., Rubboli G., Tatum W., Thomas P., Trinkka E., Vignatelli L., Moshé S. The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a

tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force (Part 1). *Epileptic Disord.* 2017 Sep 1; 19(3): P. 233-298. doi: 10.1684/epd.2017.0935. PMID: 28984246.

119. Kumar S., Singh M., Shukla G., Vishnubhatla S., Srivastava M., Goyal V., Prasad K., Patterson V. Effective clinical classification of chronic epilepsy into focal and generalized: A cross sectional study. *Seizure.* 2017 Dec; 53: P. 81-85. doi: 10.1016/j.seizure.2017.11.002. Epub 2017 Nov 9. PMID: 29149669.

120. Kverneland M., Nakken K., Hofoss D., Skogan A., Iversen P., Selmer K., Lossius M. Health-related quality of life in adults with drug-resistant focal epilepsy treated with modified Atkins diet in a randomized clinical trial. *Epilepsia.* 2023.

121. Kwan P., Brodie M. Refractory epilepsy: mechanisms and solutions // *Expert Rev Neurother.* - 2006. - V. 6(3). - P. 397–406.

122. Kwan P & Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342: 314-9.

123. Lamberink H., Otte W., Geerts A., Pavlovic M., Ramos-Lizana J., Marson A., et al. Individualised prediction model of seizure recurrence and long-term outcomes after withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2017; 16:523–31.

124. Lamberink H., Otte W., Geleijns K., Braun K. Antiepileptic drug withdrawal in medically and surgically treated patients: a meta-analysis of seizure recurrence and systematic review of its predictors. *Epileptic Disord.* 2015; 17:211–28.

125. Lapalme-Remix S., Nguyen D. Neuroimaging of epilepsy. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2022 April 1; 28(2): P. 306-338. doi: 10.1212/CON.0000000000001080. PMID: 35393961.

126. Lee I., Li S., Chen Y. Seizure recurrence in children after stopping antiepileptic medication: 5-year follow-up. *Pediatr Neonatol.* 2017; 58:338–43.

127. Lee S., Kim S. Korean QoL in Epilepsy Study Group. Self-efficacy in seizure management differentially correlated with quality of life in persons with epilepsy

depending on seizure recurrence and felt stigma. *Seizure*. 2020 Oct; 81: P. 91-95. doi: 10.1016/j.seizure.2020.07.029. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32771824.

128. Lee S., Koh S., Park J., Kim T., Yang H., Park J., Shin H., Park B., Kim B., Huh K., Choi J. ES-RED (Early Seizure Recurrence in the Emergency Department) Calculator: A Triage Tool for Seizure Patients. *J Clin Med*. 2022 Jun 22; 11(13):3598. doi: 10.3390/jcm11133598. PMID: 35806880; PMCID: PMC9267812.

129. Liang X., Yu N., Zhang Y., Gu L., Di Q. Prognostic implications of persistent interictal epileptiform discharges on antiseizure medication withdrawal in patients with epilepsy in five-year remission. *Seizure*. 2022 Jan; 94: P. 100-106. doi: 10.1016/j.seizure.2021.11.009. Epub 2021 Nov 29. Erratum in: *Seizure*. 2022 Jul; 99:181-182. PMID: 34883461.

130. Li W., Si Y., Zou X., An D., Yang H., Zhou D. Prospective study on the withdrawal and reinstatement of antiepileptic drugs among seizure-free patients in west China. *J Clin Neurosci*. 2014; 21: P. 997–1001.

131. Li Y., Chen S., Qin J., She Y., Chen Y., Liu X., Yu H., Zhou L. Risk of seizure recurrence from antiepileptic drug withdrawal among seizure-free patients for more than two years. *Epilepsy Behav*. 2020 Dec; 113:107485. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107485. Epub 2020 Nov 3. PMID: 33157416.

132. Löscher W., Klein P. The Pharmacology and Clinical Efficacy of Antiseizure Medications: From Bromide Salts to Cenobamate and Beyond. *CNS Drugs*. 2021 Sep;35(9): P. 935-963. doi: 10.1007/s40263-021-00827-8. Epub 2021 Jun 18. Erratum in: *CNS Drugs*. 2021 Aug 17; PMID: 34145528; PMCID: PMC8408078.

133. Löscher W., Schmidt D. Experimental and clinical evidence for loss of effect (tolerance) during prolonged treatment with antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2006 Aug; 47(8):1253-84.

134. Luders H., Noachtar S., eds. *Atlas and Classification of Electroencephalography*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2000.

135. MacDonald B., Cockerell O., Sander J., Shorvon S. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain*. 2000; 123: P. 665-676.
136. Malek N., Heath C., Greene J. A review of medication adherence in people with epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2017 May; 135(5): P.507-515. doi: 10.1111/ane.12703. Epub 2016 Oct 26. PMID: 27781263.
137. Matricardi S., Operto F., Farello G., Coppola G., Verrotti A. Withdrawal seizures: possible risk factors. *Expert Rev Neurother*. 2020 Jul; 20(7): P. 667-672. doi: 10.1080/14737175.2020.1780917. Epub 2020 Jun 23. PMID: 32515638.
138. Mbuba C., Ngugi A., Newton C., Carter J. The epilepsy treatment gap in developing countries: a systematic review of the magnitude, causes, and intervention strategies. *Epilepsia*. 2008 Sep; 49(9):1491–503.
139. McGonigal A. Semiology and Epileptic Networks. *Neurosurg Clin N Am*. 2020 Jul; 31(3): P. 373-385. doi: 10.1016/j.nec.2020.03.003. Epub 2020 Apr 25. PMID: 32475486.
140. Mewasingh L., Chin R., Scott R. Current understanding of febrile seizures and their long-term outcomes. *Dev Med Child Neurol*. 2020 Nov; 62(11): P.1245-1249. doi: 10.1111/dmcn.14642. Epub 2020 Aug 3. PMID: 32748466.
141. Mohanraj R., Brodie M. Early predictors of outcome in newly diagnosed epilepsy. *Seizure*. 2013; 22: P. 333-344.
142. Morita M., Yasuda C., Betting L., Pacagnella D., Conz L., Barbosa P., et al. MRI and EEG as long-term seizure outcome predictors in familial mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2012; 79:2349–54.
143. Mula M., Coleman H., Wilson S. Neuropsychiatric and Cognitive Comorbidities in Epilepsy. *Continuum (Minneap Minn)*. 2022 Apr 1; n28(2): P. 457-482.
144. Mullen S., Berkovic S. ILAE Genetics Commission. Genetic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2018; 59:1148–53.

145. National Institute for Health and Care Excellence. Epilepsies: diagnosis and management. NICE guideline; 2020; P. 1–90.
146. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. 2007 epilepsy research benchmarks. Bethesda MD: US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health; 2013.
147. Nevitt S., Sudell M., Cividini S., Marson A., Tudur Smith C. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 Apr 1; 4(4):CD011412. doi: 10.1002/14651858.CD011412.pub4. PMID: 35363878; PMCID: PMC8974892.
148. Niibori Y., Lee S., Minassian B., Hampson D. (2020) Sexually divergent mortality and partial phenotypic rescue after gene therapy in a mouse model of dravet syndrome. *Hum Gene Ther* 31: P. 339–351.
149. Park S., Lee D., Kim S., Roh Y. Prognostic analysis of patients with epilepsy according to time of relapse after withdrawal of antiepileptic drugs following four seizure-free years. *Epilepsia.* 2017; 58:60–7.
150. Park S., Lee M. Prognostic Implications of Epilepsy Onset Age According to Relapse pattern in patients with four-year remission. *Diagnostics (Basel).* 2020 Dec 14; 10(12):1089. doi: 10.3390/diagnostics10121089. PMID: 33327656; PMCID: PMC7765101.
151. Pavlović M., Jović N., Pekmezović T. Antiepileptic drugs withdrawal in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Seizure.* 2011; 20:520–5.
152. Pavone P., Pappalardo X., Parano E., Falsaperla R., Marino S., Fink J., Ruggieri M. Fever-Associated Seizures or Epilepsy: An Overview of Old and Recent literature acquisitions. *Front Pediatr.* 2022 Apr 21; 10:858945. doi: 10.3389/fped.2022.858945. PMID: 35529330; PMCID: PMC9070101.

153. Pellinen J., French J., Knupp K. Diagnostic Delay in Epilepsy: the Scope of the Problem. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2021 Nov 24; 21(12):71. doi: 10.1007/s11910-021-01161-8. PMID: 34817723.
154. Pellino G., Faggioli R., Madrassi L., Falsaperla R., Suppiej A. Operational diagnosis of epilepsy in children at undetermined risk: A meta-analysis of prognostic factors for seizure recurrence. *Epilepsy Behav.* 2022 Feb; 127:108498. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.108498. Epub 2021 Dec 23. PMID: 34954509.
155. Pérez-Pérez D., Frías-Soria C., Rocha L. Drug-resistant epilepsy: From multiple hypotheses to an integral explanation using preclinical resources. *Epilepsy Behav.* 2021 Aug; 121(Pt B):106430. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.07.031. Epub 2019 Aug 2. PMID: 31378558.
156. Perucca E. Antiepileptic drugs: evolution of our knowledge and changes in drug trials. *Epileptic Disord.* 2019 Aug 1; 21(4):319-329. doi: 10.1684/epd.2019.1083. PMID: 31403463.
157. Pietrafusa N., La Neve A., de Palma L., Boero G., Luisi C., Vigeveno F., Specchio N. Juvenile myoclonic epilepsy: Long-term prognosis and risk factors. *Brain Dev.* 2021 Jun; 43(6): P. 688-697. doi: 10.1016/j.braindev.2021.02.005. Epub 2021 Mar 27. PMID: 33781581.
158. Rakesh P., Ramesh R., Rachel P., Chanda R., Satish N., Mohan V. Quality of life among people with epilepsy: A cross-sectional study from rural Southern India. *Natl Med J India.* 2012; 25:261–4.
159. Rathore C., Jeyaraj M., Dash G., Wattamwar P., Baheti N., Sarma S., et al. Outcome after seizure recurrence on antiepileptic drug withdrawal following temporal lobectomy. *Neurology.* 2018; 9:e 208–16.
160. Sander J. Comorbidity and premature mortality in epilepsy. *Lancet.* 2013

161. Sanon N., Gagné J., Wolf D., Aboulamer S., Bosoi C., Simard A., et al. Favorable adverse effect profile of brivaracetam vs levetiracetam in a preclinical model. *Epilepsy Behav.* 2018; 79:117–25.
162. Seneviratne U., Cook M., D'Souza W. Brainwaves beyond diagnosis: Wider applications of electroencephalography in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia.* 2022 Jan; 63(1): P. 22-41. doi: 10.1111/epi.17119. Epub 2021 Nov 10. PMID: 34755907.
163. Seye A., Martiniuk A., Maree L. Hackett, Nicholas G., Armin Mohamed & Craig S. Anderson (2014) Early predictors of remission in newly diagnosed epilepsy: a systematic approach to reviewing prognostic factor studies, *Neurological Research*, 36:1, P. 1-12.
164. Scheffer I., Berkovic S., Capovilla G., Connolly M., French J., Guilhoto L., et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017 Apr; 58(4):512–21.
165. Seneviratne U., Cook M., D'Souza W. The prognosis of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia.* 2012 Dec; 53(12):2079-90. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03723. x. Epub 2012 Oct 25. PMID: 23106474.
166. Schiller Y. Seizure relapse and development of drug resistance following long-term seizure remission. *Arch Neurol.* 2009 Oct; 66(10):1233-9. doi: 10.1001/archneurol.2009.211. PMID: 19822778.
167. Schulze-Bonhage A., Hamer H., Krämer G. Neue Klassifikation epileptischer Anfälle: Eine kritische Bewertung der Änderungen [New classification of epileptic seizures: A critical evaluation of the changes]. *Nervenarzt.* 2020 Feb;91(2):114-121. German. doi: 10.1007/s00115-019-00800-3. PMID: 31506778.
168. Sen A., Jette N., Husain M., Sander J. Epilepsy in older people. *Lancet.* 2020 Feb 29; 395(10225):735-748. doi: 10.1016/S0140-6736(19)33064-8. PMID: 32113502.

169. Sharma S., Kumar A., Rana N., Panda S. Quality of Life among Patients with Epilepsy: Institutional-based Survey, Western Rajasthan, India. *Ann Indian Acad Neurol.* 2022 Mar-Apr; 25(2): P. 285-289. doi: 10.4103/aian.aian-489-21. Epub 2021 Oct 7. PMID: 35693654; PMCID: PMC9175427.
170. Shen C., Du Y., Lu R., Zhang Y., Jin B., Ding Y., Yi G., Ding M. Factors predictive of late remission in a cohort of Chinese patients with newly diagnosed epilepsy. *Seizure.* 2016 Apr; 37:20-4. doi: 10.1016/j.seizure.2016.02.007. Epub 2016 Feb 21. PMID: 26921482.
171. Shen S., Dong Z., Sander J., Zhou D., Li J. Somatic symptoms and related disorders in a large cohort of people with epilepsy: A cohort study. *Epilepsia.* 2023 Feb; 64(2): P. 320-334. doi: 10.1111/epi.17453. Epub 2022 Dec 26. PMID: 36318105.
172. Shirozu H. [Neuroimaging in the Diagnosis of Epilepsy]. *No Shinkei Geka.* 2023 Jan; 51(1): P. 43-57. Japanese. doi: 10.11477/mf.1436204714. PMID: 36682748.
173. Shoeibi A., Khodatars M., Ghassemi N., Jafari M., Moridian P., Alizadehsani R., Panahiazar M., Khozeimeh F., Zare A., Hosseini-Nejad H., Khosravi A., Atiya A., Aminshahidi D., Hussain S., Rouhani M., Nahavandi S., Acharya U. Epileptic Seizures Detection Using Deep Learning Techniques: A Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 May 27; 18(11):5780. doi: 10.3390/ijerph18115780. PMID: 34072232; PMCID: PMC8199071.
174. Shorvon S. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia.* 2011 Jun; 52(6):1052-7).
175. Shorvon S., Goodridge D. Longitudinal cohort studies of the prognosis of epilepsy: contribution of the National General Practice Study of Epilepsy and other studies. *Brain.* 2013 Nov; 136(Pt 11):3497–510.
176. Shmuelly S., van der Lende M., Lamberts R., Sander J., Thijs R. The heart of epilepsy: Current views and future concepts. *Seizure.* 2017 Jan; 44: P.176-183. doi: 10.1016/j.seizure.2016.10.001. Epub 2016 Oct 26. PMID: 27843098.

177. Sillanpää M., Schmidt D. Long-term rates of childhood onset epilepsy remission confirmed. *Nat Rev Neurol.* 2015; 11: P.130-131.
178. Sillanpää M., Schmidt D. Natural history of treated childhood-onset epilepsy: prospective, long-term population-based study. *Brain.* 2006 Mar; 129(Pt 3):617–24.
179. Sillanpää M., Schmidt D. Prognosis of seizure recurrence after stopping antiepileptic drugs in seizure-free patients: A long-term population-based study of childhood-onset epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2006 Jun; 8(4):713-9. doi: 10.1016/j.yebeh.2006.02.014. Epub 2006 Apr 17. PMID: 16616648.).
180. Singh G., Sander J. The global burden of epilepsy report: Implications for low- and middle-income countries. *Epilepsy Behav.* 2020 Apr; 105:106949. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.106949. Epub 2020 Feb 20. PMID: 32088583.
181. Schmidt D. AED discontinuation may be dangerous for seizure-free patients. *J Neural Transm.* 2011; 118:183–6.
182. Schmidt D., Loscher W. (2005) Drug resistance in epilepsy: putative neurobiologic and clinical mechanisms. *Epilepsia* 46:858–877.
183. Smith D., Sadler K., Benedum M. Febrile Seizures: Risks, Evaluation, and Prognosis. *Am Fam Physician.* 2019 Apr 1; 99(7): P. 445-450. PMID: 30932454.
184. Specchio L., Beghi E. Should antiepileptic drugs be withdrawn in seizure-free patients? *CNS Drugs.* 2004; 18: P. 201-212.
185. Stephen L., Forsyth M., Kelly K., et al. Antiepileptic drug combinations- have newer agents altered clinical outcomes? *Epilepsy Res.* 2012; 98(2-3): P. 194–198.
186. Strozzi I., Nolan S., Sperling M., Wingerchuk D., Sirven J. Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Feb 11; 2015(2):CD001902. doi: 10.1002/14651858.CD001902.pub2. PMID: 25922863; PMCID: PMC7061653.

187. Su L., Di Q., Kwan P. Prediction for relapse and prognosis of newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2013; 127: P.141-147.
188. Su L., Di Q., Yu N., Zhang Y. Predictors for relapse after antiepileptic drug withdrawal in seizure-free patients with epilepsy. *J Clin Neurosci.* 2013; 20:790–4.
189. Suller Marti A., Bellosta Diago E., Vinueza Buitron P., Velázquez Benito A., Santos Lasaosa S., Mauri Llerda J. Epilepsy in elderly patients: does age of onset make a difference? *Neurologia (Engl Ed).* 2022 Apr; 37(3): P. 171-177. doi: 10.1016/j.nrleng.2019.03.017. Epub 2021 Apr 6. PMID: 35465910.
190. Sultana B., Panzini M., Veilleux Carpentier A., Comtois J., Rioux B., Gore G., Bauer P., Kwon C., Jetté N., Josephson C., Keezer M. Incidence and Prevalence of Drug-Resistant Epilepsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology.* 2021 Apr 27; 96(17): P.805-817. doi: 10.1212/WNL.0000000000011839. Epub 2021 Mar 15. PMID: 33722992.
191. Tafakhori A., Aghamollai V., Faghihi-Kashani S., et al. Epileptic syndromes: from clinic to genetic. *Iran J Neurol* 2015; 14:1–7.
192. Tang X., Yu P., Ding D., Ge Y., Shi Y., Wang P., et al. Risk factors for seizure recurrence after withdrawal from antiepileptic drugs in individuals who have been seizure-free for over 2 years. *PLoS One.* 2017; 12: e0181710.
193. Tang L., Xiao Z. Can electroencephalograms provide guidance for the withdrawal of antiepileptic drugs: a meta-analysis. *Clin Neurophysiol.* 2017; 128: P. 297–302.
194. Tatum W., Rubboli G., Kaplan P., Beniczky S., Radhakrishnan K., Gloss D., et al. Clinical utility of EEG in diagnosing and monitoring epilepsy in adults. *Clin Neurophysiol.* 2018; 129:1056–82.
195. Téllez-Zenteno J., Matijevic S., Wiebe S. Somatic comorbidity of epilepsy in the general population in Canada. *Epilepsia.* 2005 Dec; 46(12):1955-62.

196. Tellez-Zenteno J., Pondal-Sordo M., Matijevic S., et al. National and regional prevalence of self-reported epilepsy in Canada. *Epilepsia* 2004; 45(12): 1623– 9.
197. Thijs R., Surges R., O'Brien T., Sander J. Epilepsy in adults. *Lancet*. 2019 Feb 16; 393(10172):689-701. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32596-0. Epub 2019 Jan 24. PMID: 30686584.
198. Tomson T., Battino D., Perucca E. Teratogenicity of antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol*. 2019 Apr; 32(2): P. 246-252. doi: 10.1097/WCO.0000000000000659. PMID: 30664067.
199. Turek G., Skjei K. Seizure semiology, localization, and the 2017 ILAE seizure classification. *Epilepsy Behav*. 2022 Jan; 126:108455. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.108455. Epub 2021 Dec 8. PMID: 34894624.
200. Velarde-Jurado E., Avila-Figueroa C. Evaluación de la calidad de vida [Evaluation of the quality of life]. *Salud Publica Mex*. 2002 Jul-Aug; 44(4):349-61. Spanish. PMID: 12216523.
201. Vergonjeanne M., Auditeau E., Erazo D., Luna J., Gelle T., Gbessemehlan A., Boumediene F., Preux P. QUINET Collaboration. Epidemiology of Epilepsy in Low- and Middle-Income Countries: Experience of a Standardized Questionnaire over the Past Two Decades. *Neuroepidemiology*. 2021; 55(5): P. 369-380. doi: 10.1159/000517065. Epub 2021 Jul 27. PMID: 34315167.
202. Verrotti A., Trotta D., Salladini C., Morgese G., Chiarelli F. Risk factors for recurrence of epilepsy and withdrawal of antiepileptic therapy: a practical approach. *Ann Med*. 2003; 35:207–15.
203. Villanueva V., Montoya J., Castillo A., Mauri-Llerda J., Giner P., López-González F., et al. Perampanel in routine clinical use in idiopathic generalized epilepsy: The 12-month GENERAL study. *Epilepsia*. 2018; 59:1740–52.
204. Von Oertzen J., Urbach H., Jungbluth S., Kurthen M., Reuber M., Fernández G., Elger C. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients

with refractory focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Dec; 73(6):643-7. doi: 10.1136/jnnp.73.6.643. PMID: 12438463; PMCID: PMC1757366.

205. Wagner A., Semmlack S., Frei A., Rüegg S., Marsch S., Sutter R. Seizures and risks for recurrence in critically ill patients: an observational cohort study. *J Neurol*. 2022 Aug; 269(8): P. 4185-4194. doi: 10.1007/s00415-022-11038-6. Epub 2022 Mar 2. PMID: 35235003; PMCID: PMC9293863.

206. Wang X., He R., Zheng R., Ding S., Wang Y., Li X., Hua Y., Zeng Q., Xia N., Zhu Z., Kwan P., Xu H. Relative Seizure Relapse Risks Associated with Antiepileptic Drug Withdrawal After Different Seizure-Free Periods in Adults with Focal Epilepsy: A Prospective, Controlled Follow-Up Study. *CNS Drugs*. 2019 Nov; 33(11): P. 1121-1132. doi: 10.1007/s40263-019-00679-3. PMID: 31686405.

207. Wężyk K., Słowik A., Bosak M. Predictors of remission in patients with epilepsy. *Neurol Neurochir Pol*. 2020; 54(5): P.434-439.

208. Woldman W., Cook M.J., Terry J.R. Evolving dynamic networks: An underlying mechanism of drug resistance in epilepsy? *Epilepsy Behav*. 2019 May; 94:264-268. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.03.003. Epub 2019 Apr 11. PMID: 30981121; PMCID: PMC6581121.

209. Wolf P. Remission of epilepsy as a function of time. *Epilepsy Behav*. 2016 Aug; 61: P.46-50. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.04.043. Epub 2016 Jun 11. PMID: 27300148.

210. Yang L., Jiang L., Lu R., Zhong J., Liu S., Tao E., Ye J. Correlation between the changes in ambulatory electroencephalography findings and epilepsy recurrence after medication withdrawal among the population in southern China. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2013; 53(1):12-6. doi: 10.2176/nmc.53.12. PMID: 23358163.

211. Yuan J., Ran X., Liu K., Yao C., Yao Y., Wu H., Liu Q. Machine learning applications on neuroimaging for diagnosis and prognosis of epilepsy: A review. *J Neurosci Methods*. 2022 Feb 15; 368:109441. doi: 10.1016/j.jneumeth.2021.109441. Epub 2021 Dec 21. PMID: 34942271.

212. Yao J., Wang H., Xiao Z. Correlation between EEG during AEDS withdrawal and epilepsy recurrence: a meta-analysis. *Neurol Sci.* 2019; 40:1637–44.
213. Zaccara G., Lattanzi S., Brigo F. Which treatment strategy in patients with epilepsy with focal seizures uncontrolled by the first anti-seizure medication? *Epilepsy Behav.* 2021 Aug; 121(Pt A):108031. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.108031. Epub 2021 May 13. PMID: 33992932.
214. Zachary M., Grinspan., Kelly G., Knupp., Anup D., Patel Elissa G., Yozawit, Courtney J., Elaine C., Nilika S., Douglas R., Nordli John R., Mytinger Wendy G. Mitchell Cynthia G., Loddenkemper T., Shaun A., Chellamani H., William D., Gaillard I., Fernandez J., Catherine J., Chu A., Berg T., Renee A. Shellhaas Comparative Effectiveness of Initial Treatment for Infantile Spasms in a Contemporary US Cohort *Neurology* Sep 2021, 97 (12) e1217 e1228; DOI:10.1212/WNL.0000000000012511.
215. Zou D., Li X., Lu X., Wang H., Song W., Zhang M., Liu X., Li B., Liao J., Zhong J., Meng H., Li B. Association of FAT1 with focal epilepsy and correlation between seizure relapse and gene expression stage. *Seizure.* 2023 Mar 11:S1059-1311(23)00063-8.