

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Омский государственный медицинский  
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации**

**На правах рукописи**

**СТЕЛЬМАХ НАТАЛЬЯ СЕРГЕЕВНА**

**КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С  
ЭПИЛЕПСИЕЙ И КРАНИОЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ДИСПРОПОРЦИЕЙ**

**3.1.24. Неврология медицинские науки**

**ДИССЕРТАЦИЯ**

**на соискание ученой степени кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Ларькин Валерий Иванович**

**Омск-2022**

## СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ЭПИЛЕПСИЯ - МНОГОГРАННАЯ ПРОБЛЕМА МЕДИЦИНЫ И ОБЩЕСТВА (обзор литературы).....	13
1.1. Эпидемиология эпилепсии, ее медикое-социальной значение.....	13
1.2. Факторы риска развития эпилепсии.....	16
1.3. Современные методы диагностики эпилепсии.....	24
1.4. Проблема фармакорезистентности в эпилептологии.....	27
1.5. Современные методы лечения эпилепсии.....	31
1.6. Качество жизни пациентов с эпилепсией.....	35
1.7. Нарушения когнитивных функций у пациентов с эпилепсией.....	39
1.8. Роль индивидуальных интракраниальных анатомических особенностей при различных патологических процессах.....	42
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	48
2.1. Клиническая характеристика пациентов.....	48
2.2. Тактика лечения пациентов разных групп.....	57
2.3. Клинико-статистический анализ обследуемых пациентов.....	60
2.4. Клинико-неврологическое обследование.....	64
2.4.1. Нейропсихологическое тестирование.....	64
2.5. Методы лабораторного и инструментального обследования.....	67
2.6. Методы определения качества жизни.....	69
2.7. Методы статистического анализа полученных результатов.....	72
Глава 3. КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ И НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С КРИПТОГЕННОЙ ФОРМОЙ ЭПИЛЕПСИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ПРИЗНАКОВ КРАНИОЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ДИСПРОПОРЦИИ.....	78

3.1. Способ измерения ликворокраниального индекса на основе математической модели.....	78
3.2. Особенности течения эпилепсии у молодых лиц с клиническими проявлениями краниocereбральной диспропорции с низким ликворокраниальным индексом.....	82
3.3. Нейропсихологический статус пациентов с эпилепсией с клиническими проявлениями краниocereбральной диспропорции .....	87
3.4. Качество жизни у пациентов с эпилепсией в зависимости от ликворокраниального индекса.....	99
Глава 4. КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ И НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С КРИПТОГЕННОЙ ФОРМОЙ ЭПИЛЕПСИИ И ПРИЗНАКАМИ КРАНИОЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ДИСПРОПОРЦИИ НА ФОНЕ МОДИФИЦИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ.....	113
4.1. Особенности течения эпилепсии у молодых лиц с признаками краниocereбральной диспропорции с низким ликворокраниальным индексом в зависимости от терапии.....	113
4.2. Нейропсихологический статус молодых лиц с эпилепсией и клиническими проявлениями краниocereбральной диспропорции на фоне модифицированной терапии.....	120
4.3. Качество жизни молодых лиц с эпилепсией и признаками краниocereбральной диспропорции на фоне стандартной и модифицированной терапии.....	133
Глава 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	152
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	171
ВЫВОДЫ.....	173
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	174
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	176
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	177

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Сегодня эпилепсия считается одной из самых актуальных проблем современной неврологии, являясь одним из наиболее распространенных заболеваний нервной системы. Эпилепсия занимает третье место в структуре болезней нервной системы, будучи самой частой причиной необратимой инвалидизации в молодом возрасте (до 30% всех случаев эпилепсии) [Воронкова К. В., 2011; Карлов В. А., 2016; Тедевоян А. Р., 2015; S. Fauser, J. Zentner, 2012].

Под эпилепсией понимается хроническое заболевание ЦНС (центральной нервной системы), характеризующееся неспровоцированными эпилептическими приступами. В современной медицине особую актуальность приобретает проблема лечения и диагностики эпилепсии. В связи с накоплением значительного опыта, а также с постоянным поиском адекватной терапии, в современной неврологии появилась возможность помочь пациенту с данным заболеванием, значительно облегчая его состояние. При этом, в соответствии с данными исследователей ремиссия стала возможной почти в 70% случаев. Несмотря на это, достижение ремиссии не всегда сопровождается полным социальным и физическим благополучием. В ряде случаев эпилепсия может сопровождаться фармакорезистентным течением (25-30%). Необходимо также отметить часто встречающееся в современной медицине понятие качества жизни пациента (КЖ), включающее не только физический компонент, но также психологическую и социальную составляющую [Воронкова К. В., 2011; Гузева О. В., 2016; Гусев Е. И., 2013; Калинин В. А., 2017].

В современной литературе активно обсуждается проблема влияния иктальной и интериктальной эпилептиформной активности на развитие когнитивных нарушений при эпилепсии. Так в ряде экспериментальных работ, основанных на транскраниальной магнитной стимуляции головного мозга,

установлено, что за сутки до возникновения эпилептического приступа регистрируется повышенная корковая возбудимость. При этом на протяжении 24 часов после приступа регистрируется сниженная корковая активность, что может иметь значение в развитии нарушений когнитивных функций [Воронкова К. В., 2011; Доронин Б. М., 2014; Костылев А. А., 2014].

В то же время в соответствии с данными исследователей в патогенезе эпилепсии ведущее значение принадлежит изменению нейрональной активности головного мозга, которая вследствие каких-либо патологических факторов становится аномальной, чрезмерной, периодичной. Клинические проявления эпилепсии многообразны, но главным симптомом болезни является эпилептический приступ, течение которого сопровождается функциональными и морфологическими изменениями в краниocereбральной системе. При этом эпилептические приступы, обуславливают высокий риск прогрессирования течения заболевания и снижения интеллектуального уровня и качества жизни. Выраженность когнитивного дефицита у больных эпилепсией в большинстве своем зависит от частоты и характера приступов, что приводит к структурно-функциональному повреждению головного мозга, снижению «церебрального резерва», [Доронин Б. М., 2014; Полунина А. Г., 2017; Щедренок В. В., 2014; Henshall D.C., 2013; Stylianou P., 2015].

Согласно теории Монро-Келли (Monro(1783)-Kellie(1824)) ликворные пространства краниальной полости являются резервом компенсации повышения внутричерепного давления. В связи с генетической гетерогенностью индивидуальных параметров физического развития логично предположить, что у пациентов с малым объемом ликворных пространств имеется меньше возможностей компенсации повышения ВЧД, нарушения ликворо- и кровообращения в момент эпилептического приступа, а также больше возможностей для прогрессирования морфологических изменений [Киссин М. Я., 2011; Котов М. А., 2016; Можаяев С. В., 2009].

В современной неврологии рядом исследователей выделяется синдром краниocereбральной диспропорции (КЦД) – как состояния, связанного с нарушением объемных внутричерепных взаимоотношений. В условиях, когда резервные ликворные пространства малы, любое, даже незначительное увеличение одного из объемных внутричерепных составляющих, может привести к значительным функциональным нарушениям, иногда стремительному повышению внутричерепного давления, отёку и дислокации мозга с развитием, в случаях эпилептического статуса, выраженных витальных расстройств с летальным исходом. Внедрение КТ и МРТ методик измерения вентрикулоцеребральных индексов, позволяет определить параметры ликворной системы и выявить состояние КЦД с низким ликворокраниальным индексом (ЛКИ) [Глоба О.В.,2010; Гусев Е. И., 2013; Древаль О. Н., 2013; Ларькин В. И., 2007; Ларькин В. И., 2006; Ларькин В. И., 2005].

Таким образом, медицинская и социальная значимость проблемы эпилепсии определяется высокой распространенностью и гетерогенностью заболевания, существенной долей пациентов с фармакорезистентным течением, а также социально-психологической дезадаптацией, инвалидизацией и стигматизацией больных. В то же время, необходимо учитывать и индивидуальные особенности организма пациента, в частности объем ликворных пространств, что может повлиять на эффективность лечения и качество жизни пациента.

### Цель исследования

Улучшение качества жизни пациентов молодого возраста с эпилепсией и краниocereбральной диспропорцией на основе разработанного персонализированного алгоритма лечения.

### Задачи исследования

1. Разработать методику оценки синдрома краниocereбральной

диспропорции с расчетом ликворокраниального индекса на основе данных краниометрии и нейровизуализации с оценкой венрикулоцеребральных индексов.

2. Изучить особенности клинического течения эпилептических приступов в двух группах: у пациентов молодого возраста с ликворокраниальным индексом в пределах нормы и у пациентов молодого возраста с ликворокраниальным индексом ниже нормы в рамках краниocereбральной диспропорции.

3. Разработать индивидуальный алгоритм динамического наблюдения и лечения, направленный на улучшение качества жизни пациентов с эпилепсией ассоциированных с краниocereбральной диспропорцией с низким ликворокраниальным индексом.

4. Оценить динамику показателей когнитивных функций и качества жизни пациентов молодого возраста с эпилепсией и краниocereбральной диспропорцией с низким ликворокраниальным индексом на фоне стандартной и модифицированной терапии.

#### Научная новизна исследования

Впервые в работе детально рассмотрены качество жизни и когнитивные функции пациентов молодого возраста с эпилептическими приступами, с различными параметрами физического развития черепа и мозга, которые оценены с точки зрения проблемы краниocereбральной диспропорции. Установлено, что основным фактором, определяющим краниocereбральную диспропорцию, является объем резервных ликворных пространств [Патент № 2718295 Способ измерения ликворо-краниального индекса на основе математической модели. 2019г.].

Показано, что краниocereбральная диспропорция с низким ликворокраниальным индексом может иметь хроническое течение, которое обусловлено анатомическими особенностями строения краниальной системы,

а также прогрессировать в случаях внезапного возникновения эпилептического приступа, приводя к значительному нарастанию внутричерепного давления.

Разработан индивидуальный алгоритм динамического наблюдения, лечения и определен прогноз качества жизни у пациентов с эпилепсией при наличии признаков краниocereбральной диспропорции с низким ликворокраниальным индексом.

На существенном клиническом материале обоснована сравнительная эффективность способов лечения эпилепсии при наличии признаков краниocereбральной диспропорции с низкими ликворокраниальным индексом.

#### Теоретическая и практическая значимость исследования

Разработан индивидуальный алгоритм ведения и лечения пациентов молодого возраста с установленным диагнозом эпилепсии с краниocereбральной диспропорцией.

Проведен анализ эффективности различных вариантов лечения пациентов молодого возраста с эпилепсией с позиции концепции краниocereбральной диспропорции с целью улучшения качества жизни и когнитивных дисфункций.

Показано, что переносимость эпилептических приступов является индивидуальной особенностью организма и во многом определяется внутричерепными взаимоотношениями.

Дана оценка выявленной симптоматики эпилептических приступов и степени краниocereбральной диспропорции, что позволило разработать индивидуальную тактику ведения данных пациентов (обосновать темп, методы, объем обследования).

На основании сравнения результатов лечения, установлено что динамическое наблюдение за пациентами и своевременное назначение дегидратационной терапии позволяют нормализовать внутричерепное давление и снизить частоту эпилептических приступов у пациентов молодого возраста с эпилепсией и признаками краниocereбральной диспропорции.



## Методология и методы исследования

Для достижения поставленной цели и решения сформулированных задач на основании анализа доступной литературы были разработаны теоретические основы и подходы к практической реализации данной клинической работы.

Объектом данного исследования были 124 пациента с эпилептическими приступами (неизвестная эпилепсия), диагноз которым был поставлен на основании типичной клинической картины, анамнеза, динамики электроэнцефалографии (ЭЭГ) и/или видео-ЭЭГ-мониторинга в формате 2,3 и 10 часов, госпитализированных и обследованных в БУЗОО ОКБ с 2011 по 2017гг. в плановом порядке с использованием различных вариантов ведения и лечения эпилепсии. Предметом исследования явилось течение эпилепсии у пациентов молодого возраста с краниocereбральной диспропорцией на фоне низкого ликворокраниального индекса и оценка эффективности различных способов медикаментозной коррекции. Принципы доказательной медицины являлись основными для анализа результатов. Всем пациентам проводился тщательный клинический осмотр, краниометрия, нейропсихологическое тестирование, лабораторные анализы крови, нейровизуализация, рутинная ЭЭГ и ВЭЭГ-мониторирование сна (2, 3, 10 часов), МРТ, КТ и рентгенография головы, глазное дно, оценка качества жизни.

Минимальная длительность клинического и инструментального наблюдения за пациентами с момента включения пациента в исследование составила 2 года. При этом в процессе проведения клинического исследования были намечены следующие обязательные контрольные точки: момент госпитализации/обращения за медицинской помощью больного в лечебно-профилактическое учреждение и/или включения в исследование, 1 и 2 года от момента включения в исследование.

Автоматизированную статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы «Statistica-6», а также, с целью

дублирования и расчета параллельных значений, при помощи актуального пакета прикладных программ Excel.

### Положения, выносимые на защиту

1. В основу диагностики краниocereбральной диспропорции клиническая оценка должна включать параметры физического развития черепа и данные нейровизуализации с оценкой вентрикулоцеребральных индексов.

2. Эпилептические приступы на фоне низкого ликворокраниального индекса, обуславливают высокий риск прогрессирования течения заболевания в виде снижения качества жизни и интеллектуального уровня, в отличие от течения эпилептических приступов у пациентов с нормальными внутрочерепными взаимоотношениями.

3. Выявленные нарушения качества жизни и когнитивные дисфункции у пациентов молодого возраста с эпилептическими приступами при наличии низкого ликворокраниального индекса свидетельствуют о необходимости внедрения индивидуализированной лечебно-реабилитационной программы.

### Степень достоверности проведенного исследования

Базируется на статистической достоверности результатов диссертационного исследования, подтверждается количественно обоснованной и достаточно представительной выборкой пациентов (124 человека), общим числом проведенных тестов и их анализом, непосредственным участием диссертанта в получении исходных данных, проведением математической обработки современными статистическими методами на лицензированных компьютерных программах статистики.

Материалы диссертационного исследования были доложены на следующих научно-практических конференциях: Региональная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы неврологии и

нейрохирургии» (Омск 2012г.); Региональная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии» (Омск 2014); Областная конференция «Актуальные вопросы детской неврологии и нейрохирургии (Омск 2015г); Региональная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии» (Омск 2015г.); Межрегиональная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии» (Омск 2017г.); Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии» (Омск 2018г.); Региональная научно-практическая конференция с международным участием «Инновационные формы психиатрической помощи в Омской области» (Омск 2021г.).

Организация и проведение диссертационного исследования одобрены Комитетом по вопросам этики (протокол № 97 от 12.10.2017) при ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### Внедрение результатов исследования

Результаты выполненных исследований используются в практической работе эпилептологического центра, консультативной поликлиники Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Областная клиническая больница».

Теоретические основы полученных результатов и научная новизна используются в учебно-образовательной деятельности кафедры неврологии и нейрохирургии Омского государственного медицинского института.

Связь темы диссертации с плановой тематикой научно-исследовательской работы учреждения

Диссертационная работа выполнена в рамках плановой темы НИР ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России.

#### Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 6 работ, из них 3 статьи в научных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ. Имеется 1 патент № 2718295 «Способ измерения ликворокраниального индекса на основе математической модели».

#### Личный вклад диссертанта в проведении исследования

Автор лично участвовал в обследовании, наблюдении и лечении пациентов, включенных в исследование, проводил тестирование, согласно используемым опросникам, назначал и корректировал терапию, самостоятельно выполнял статистическую обработку результатов исследования и анализировал полученные данные. В полном объеме самостоятельно проводил поиск и анализ доступной литературы по теме, готовил материалы к публикациям.

#### Соответствие диссертации Паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности: 3.1.24. – неврология — область медицинской науки, занимающаяся изучением этиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики заболеваний нервной системы. Диссертация соответствует областям исследования: п. №13, п. №19. Отрасль наук: медицинские науки.

#### Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 206 страницах текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения результатов исследований, выводов, списка литературы, включающего 260 наименований, в том числе 151 отечественных и 109 зарубежных источника. Работа иллюстрирована 32 таблицами, 28 рисунками.

## ГЛАВА 1

# ЭПИЛЕПСИЯ - МНОГОГРАННАЯ ПРОБЛЕМА МЕДИЦИНЫ И ОБЩЕСТВА

### 1.1. Эпидемиология эпилепсии, ее медико-социальное значение

В настоящее время эпилепсия является серьезной медико-социальной проблемой всего человечества. Международной лигой по эпилепсии отмечено, что эпилепсия – это расстройство головного мозга, характеризующееся не только повторяющимися приступами, но и ее нейробиологическими, психологическими, когнитивными и социальными последствиями [Громов С. А., 2016; Fisher R.S., 2014], тем самым подчеркиваются долгосрочные психосоциальные проблемы и высокая распространенность психических и поведенческих проблем, влияющих на этих пациентов [Mula M, 2014].

Согласно данным литературы, эпилепсия является одним из наиболее распространенных заболеваний нервной системы, поражающим до 0,5-1% населения [Гимбатгаджиева М. М., 2017; Гузева О. В., 2016; Меликян Э., 2011]. Во всем мире количество людей, страдающих эпилепсией, достигает 40-65 миллионов [Гусев Е.И., 2015; Лесик О.О., 2017; Liu H, 2017; Moshe S.L., 2015]. Распространенность заболевания, по данным разных авторов, широко варьирует от 1,5 до 30 на 100 000 населения [Парфенова Е. В., 2017, Сычев Е.В., 2017, Турузбекова Б. Д., 2017; Helmers S.L., 2015; Mula M., 2017; Ngugi A.K., 2011]. В Российской Федерации этот показатель составляет около 2,5 случаев на 100 000 населения [Гимбатгаджиева М.М., 2017]. Наиболее часто эпилепсия развивается в младенчестве и старческом возрасте [Парфенов Е. В., 2017; De Voer H.M., 2008]. Среди детского населения показатель заболеваемости варьирует от 41 до 83 случаев на 100 000 детей. Максимальные цифры заболеваемости регистрируются у детей первого года жизни, в этой

возрастной категории заболеваемость эпилепсией составляет 100 - 233 случая на 100 000 [Евстигнеев В. В., 2012; Мухин К. Ю., 2017; Одинак М. М., 2010].

Эпилепсия относится к тяжелым заболеваниям центральной нервной системы и является одной из ведущих причин инвалидизации населения [Морозова Е. А., 2010; Vos Т., 2012]. Среди всех случаев инвалидности по причине психических заболеваний удельный вес эпилепсии составляет 10-13% [Киссин М. Я., 2011, Сычев В. В., 2017]. Практически 90% взрослых пациентов с эпилепсией имеют инвалидность, и лишь треть из них продолжают работать [Доронин Б. М., 2011]. Среди лиц трудоспособного возраста, имеющих инвалидность по причине эпилепсии, уровень безработицы в 6,5 раз выше, чем среди инвалидов от всех заболеваний [Муртазина Т. К., 2012]. Эти данные подчеркивают актуальность проблемы эпилепсии в медико-социальном и экономическом аспектах [Гимбатгаджиева М. М., 2017].

Как одно из наиболее стигматизирующих заболеваний психоневрологического профиля эпилепсия негативно влияет на все стороны жизни пациента, существенно снижая его качество жизни [Михайлов В. А., 2007; Студеникин В. М., 2012; Токарева Н. Г., 2015; Торопина Г. Г., 2014; Kerr С., 2011; Sabatello М., 2015; Sellassie А. W., 2014]. В повседневной жизни пациенты с эпилепсией регулярно сталкиваются со множеством трудностей, связанных с заболеванием [Мухин К. Ю., 2012; Мухин К. Ю., 2011]. В основном это проблемы в семейной жизни, трудоустройстве, общении. Эти люди имеют низкую самооценку и повышенный уровень тревожности, зачастую они страдают от депрессии [Бельская Г. Н., 2016; Гузева О. В., 2016; Дмитренко Д. В., 2015; Парфенова Е. В., 2017; Fernandes Р. Т., 2013; Kwon О. Y., 2014; Micaelis R., 2012; Mollaoglu M., 2015]. Внезапность появления приступов, отсутствие самоконтроля во время приступа, дезориентация в постприступном периоде формируют негативное отношение общества к людям с эпилепсией, выражаемое в социальном дистанцировании [Дмитренко Д. В., 2015; Евстигнеев В. В., 2012; Парфенова Е. В., 2017]. Психологические и социальные аспекты заболевания зачастую оказывают большее негативное влияние на качество

жизни пациента, чем физические страдания, связанные с клиническими проявлениями эпилепсии [Kerr M. R, 2011].

Представление об эпилепсии на протяжении веков претерпело внушительную эволюцию от эмпирических воззрений Гиппократов о болезненном образовании слизи в голове как причине судорог до четко проработанной концепции эпилептических систем и концепции функциональных зон головного мозга в настоящее время. В истории человечества немного заболеваний вызывает такой интерес и, в то же время, столько противоречий, как эпилепсия [Лесик О. О., 2017]. С одной стороны, эта болезнь ложится бременем на пациента, его окружение и общество в целом. С другой стороны, эпилепсия – одно из наиболее курабельных заболеваний нервной системы [Гусев Е. И., 2013; Лесик О. О., 2017].

В последние годы достигнуты значительные успехи в области изучения фундаментальных механизмов эпилептогенеза, генетических и молекулярных основ заболевания [Kaplan D. L., 2016; McTague A, 2016; Sisodiya S. M., 2015; Villa C., 2016], нейровизуализации и нейрофизиологии, благодаря чему возросло понимание причин возникновения эпилепсии [Гусев Е. И., 2013; Гусев Е. И., 2015; Лесик О. О., 2017]. Предложены новые методы диагностики, включая современные нейровизуализационные методики и нейрофизиологические методы с компьютерной обработкой. Значительным достижением современной эпилептологии является внедрение в клиническую практику новых противоэпилептических препаратов, что позволяет увеличить эффективность и безопасность терапии, а также новых подходов к хирургическому лечению заболевания [Гимбатгаджиева М. М., 2017; Костылев А. А., 2013; Orsini A., 2017].

Таким образом, несмотря на многовековую историю изучения эпилепсии, она остается чрезвычайно актуальной медико-социальной проблемой на всей планете. Большая распространенность заболевания, высокая частота инвалидизации больных эпилепсией, их склонность к стигматизации и низкий уровень качества жизни, несмотря на большие достижения в диагностике и



лечении данной патологии, обуславливает необходимость проведения дальнейших комплексных исследований.

## **1.2. Факторы риска развития эпилепсии**

Одной из важнейших задач современной эпилептологии остается поиск причин возникновения и развития эпилептиформной активности [Болдырев А. И., 1990; Соколова Т. В. и др., 2015; Henshall D.S., 2013].

Большинство специалистов едины во мнении, что причинными факторами развития эпилепсии в разных возрастных категориях являются: генетические причины, врожденная патология, гипоксия при рождении, черепно-мозговые травмы, инфекционные заболевания, опухоли, алкоголизм, дегенеративные расстройства, метаболические нарушения [Аяганов Д.Н.,2016; Доронин Б. М., 2014; Еремин А.О. и др., 2016; Лекомцев В. Т.и др., 2012; Скрипченко Н. В. и др., 2012; Sisodiya S. M., 2015].

Международной противозепилептической лигой (ILAE) к пересмотру была предложена классификация эпилепсии в соответствии с этиологией, согласно которой выделяют генетические формы эпилепсии, структурные, метаболические, иммунные, инфекционные и эпилепсии с неизвестной этиологией [Лесик О.О., 2017; Тотолян А. А., 2013].

Генетическая предрасположенность к большей синхронизированности работы нервных клеток мозга является одним из важнейших факторов развития эпилепсии [5]. Роль генетических факторов в реализации эпилепсии трудно переоценить, поскольку в 70–80% случаев они лежат в основе развития данной патологии. Доказано, что идиопатические генерализованные эпилепсии генетически детерминированы, на что указывает большая частота случаев эпилепсии среди родственников больных [Кордонская И.С., 2009]. На сегодняшний день нейрогенетика бурно развивается, уже установлена взаимосвязь эпилепсии более чем с 400 генами. Экспрессия большинства из этих генов происходит в головном мозге, они кодируют структуры ионных

каналов или нейрорецепторов, которые играют жизненно важную роль в стабилизации и распространении нейрональной активности. Вследствие мутации генов изменяется работа ионных каналов, нарушаются процессы нейронной возбудимости или дифференцировки коры головного мозга, что лежит в основе развития эпилепсии [Калинин В.А., 2017].

К структурным, метаболическим, иммунным, инфекционным причинам развития эпилепсии относят пороки кортикального развития, нейрокожные синдромы, мезиальная височная эпилепсия с гиппокампальным склерозом, опухоли, инфекционные заболевания, травму, сосудистые мальформации, перинатальные повреждения, инсульт, церебральный дефицит фолиевой кислоты и так далее [Тотолян А.А., 2013; Scheffer I.E. et al., 2017].

В основе образования эпилептиформных фокусов лежат структурные нарушения мозговой ткани, причиной развития которых чаще всего являются пренатальные и перинатальные факторы [Свистунова О.В. и др.]. Воздействие пренатальных факторов приводит к задержке и дефектам дифференциации нервных клеток, а также большим дизонтогенезам, например, гипоплазии или дисплазии различных структур головного мозга [Аяганов Д.Н., 2016]. Нарушения миграции нейронов приводят к эктопии корковых образований с возникновением многослойной коры, к слиянию отдельных извилин в более массивные образования, макроасимметриям с дополнительными атипичными мостиками между извилинами, эктопическим островкам серого вещества [Аяганов Д.Н., 2016; Киссин М. Я., 2011; Свистунова О. В. и др.].

Многие авторы считают, что наиболее часто причины развития эпилепсии имеют свое начало в антенатальном, а также интранатальном периодах жизни человека, а раннее начало эпилепсии свидетельствует о большой вероятности родовой травмы в этиологии данного заболевания [Богданов А.Н., 2012; Болдырев А. И., 1990, Лекомцев В.Т., 2012].

Проанализировав 508 случаев эпилепсии, В.Т. Лекомцев с соавторами в 72% случаев выявили взаимосвязь клинически доказанных височных форм эпилепсии с родовым травматизмом [Лекомцев В.Т., 2012]. В работе Е.А.

Морозовой и соавторов, изучающих причинные факторы развития заболевания у 1309 детей разного возраста с клинически подтвержденной эпилепсией, первостепенная роль перинатальной патологии центральной нервной системы в развитии эпилепсии была выявлена в 79,75% случаев. Чаще других авторами регистрировалась височная эпилепсия, что, согласно их мнению, может быть обусловлено уязвимостью сосудов височной доли головного мозга в период родов [Морозова Е. А. и др., 2010]. В исследовании В.Т. Лекомцева и соавторов в 90,5% случаев была установлена органическая природа эпилепсии. По данным ученых, в 94,2% случаев перинатальная травма и травма, полученная в периоде раннего детства, является ведущим этиологическим фактором при височной форме эпилепсии [Лекомцев В. Т. И др., 2012].

Нередко причиной эпилепсии становятся артериовенозные мальформации. Согласно данным ряда авторов, у пациентов с данной патологией в 8-57% случаев отмечаются эпилептические приступы [Тадевосян А.Р. и др., 2015; Englot D.J. et al., 2012; Wang J.Y. et al., 2013]. Одним из важнейших факторов, определяющих риск развития эпилепсии, является анатомическая локализация патологически измененных участков. Наибольшая опасность развития эпилепсии существует у пациентов с локализацией артериовенозных мальформаций в лобных и височных долях головного мозга [Al-Shahi S.R., 2012; Nagata S. et al. 2006]. Мозговая ткань внутри узла артериовенозной мальформации является нефункционирующей, поэтому, не может стать причиной развития эпилепсии. До сих пор причины эпилептогенеза при этой аномалии до конца не изучены. Артериовенозные мальформации могут сочетаться с мультифокальными сосудистыми поражениями, каждый из которых может способствовать эпилептогенезу. Также, у данной категории пациентов могут развиваться вторичные эпилептогенные очаги в результате хирургического, эндоваскулярного или радиохирургического лечения артериовенозных мальформаций [Тадевосян А.Р. и др., 2015; Hyun S.J. et al., 2012].

Немалое количество исследований посвящено изучению роли диспластических изменений коры головного мозга [Алиханов А.А. и др.,2010; Мухин К.Ю., 2016; Степаненко А. Ю., 2013]. На сегодняшний день им отводят ключевую роль в этиологии и патогенезе ранних детских форм эпилепсии. Диспластические изменения коры головного мозга у детей с эпилепсией выявлены в 30% случаев. Эта группа включает в себя широкий спектр эмбриофетальных поражений центральной нервной системы: от обширных агенетических и эмбриокластических процессов до микродисгенезий [Алиханов А.А. и др.,2010; Мухин К.Ю., 2016]. В работе А.А. Алиханова с соавторами было обнаружено частое сочетание фокальной кортикальной дисплазии с истинными эпилептогенными изменениями мозга. Кроме того, авторами было выявлено, что пациенты с корковыми дисплазиями и эпилепсией нередко имеют аномалии развития мозолистого тела [Алиханов А.А. и др.,2010]. Совершенствование нейровизуализирующих методов диагностики привело к увеличению числа пациентов симптоматической эпилепсией, ассоциированной с фокальными кортикальными дисплазиями, причем ранее эти пациенты имели диагноз «криптогенной» эпилепсии [Mathern G.W., 2009]. У 3,0-4,3% пациентов с различными формами эпилепсии причиной развития заболевания становятся фокальные корковые дисплазии [Мухин К.Ю., 2016]. К формированию фокальных корковых дисплазий приводят нарушения развития коры в перинатальном периоде. Основным патогенетическим фактором эпилептогенеза при данной патологии считают морфологические изменения нервных клеток с изменением их чувствительности к афферентным стимулам [Степаненко А. Ю., 2013]. Традиционно считается, что фокально кортикальная дисплазия любого типа – потенциально эпилептогенное поражение [Mathern G.W., 2009; Tassi L. Et al., 2009].

По данным литературы, эпилепсия может быть прямым следствием гидроцефалии или ассоциироваться с гидроцефальным синдромом [Ромоданов А. П., 1985; Чмутин Г.Е., 2005; Tully Н.М.,2014]. Сообщается, что у 30-90% больных с гидроцефалией встречается эпилепсия [Чмутин Г.Е., 2005].

Исследований, посвященных роли гидроцефального синдрома в патогенезе эпилепсии, практически нет. Интересные данные были получены в исследовании Г.Е. Чмутина и его соавторов, изучающих количественные показатели ликвородинамики у пациентов с эпилепсией и гидроцефалией. Ученые выявили изменения ликвородинамических и биохимических характеристик краниоспинальной системы у большинства (2/3) больных эпилепсией с гидроцефальным синдромом. По мнению авторов, нарушения ликвородинамики, обусловленное гидроцефальным синдромом, у больных, страдающих эпилепсией, является важнейшим патогенетическим звеном прогрессивного течения заболевания. Одним из путей повышения эффективности лечения эпилепсии у данной категории пациентов является своевременная коррекция ликвородинамических нарушений [Чмутин Г.Е., 2005].

В другом исследовании Г.Е. Чмутина и соавторов было выявлено разнообразный характер и выраженность проявлений гидроцефального синдрома у пациентов с эпилепсией. По данным авторов, у 76,2% пациентов с эпилепсией, сочетающейся с гидроцефалией, выявляется асимметричная или умеренно выраженная гидроцефалия с рубцовой деформацией желудочковой системы, а также расширение и рубцовая деформация субарахноидальных щелей. Авторы подчеркивают, что гидроцефалия у этих пациентов имеет заместительный характер на фоне атрофии мозговой ткани и прогрессировании основного заболевания. В 23,8% случаев у больных эпилепсией авторы выявили наличие внутренней гидроцефалии с облитерацией субарахноидальных щелей, ликворной гипертензией, сочетающейся со стойкими расстройствами ликвороциркуляции и ликворорезорбции [Чмутин Г.Е., 2005].

Немаловажную роль в развитии эпилепсии играют краниостенозы и краниосиностозы. Заболевание встречается среди новорожденных с частотой 1:1000. К краниосиностозам относятся все случаи преждевременного смыкания одного или нескольких швов мозгового черепа, приводящие к деформации и

десинхронизации роста черепа, а затем к дефициту объема его полости по отношению к интенсивно развивающемуся мозгу ребенка. Не всякий «краниосиностоз» приводит к «краниостенозу». Краниосиностозы, вовлекающие в процесс несколько швов, могут приводить к возникновению внутричерепной гипертензии. Преждевременное сращение черепных швов и продолжающийся рост головного мозга у детей становятся причиной несоответствия между вместимостью черепной коробки и объемом головного мозга. Это приводит к повышению внутричерепного давления и возможной задержке умственного развития вследствие атрофии коры головного мозга [Мамедов Э.В.,2005]. Компенсация при повышении внутричерепного давления достигается путем вытеснения жидкости из ликворосодержащих внутричерепных вместилищ в спинальное субарахноидальное пространство, рефлекторным перераспределением массы крови в головном мозге, истончением костей черепа, углублением борозд сосудов и синусов [Langfitt T.W. et al.,1964]. Самые сложные виды краниосиностозов возникают при раннем сращении нескольких швов, причем деформации отличаются по форме и характеру [Gault D. T. Et al, 1992]. Отмечено, что в 20% случаев краниосиностозов наблюдается повышение внутричерепного давления. А отсутствие резервных ликворных пространств при краниостенозе в 100% случаев приводит к развитию эпилептических приступов [Зайченко А. А. и др., 2011; Мамедов Э. В. и др., 2005]. Серийные эпилептические приступы запускают механизм отека мозга. Вследствие увеличения объема головного мозга происходит уменьшения объема резервных пространств, развивается эпилептический статус, что влечет за собой повышение риска вклинения головного мозга в большое затылочное отверстие с последующим летальным исходом. Врожденные низкие параметры развития черепа обуславливают малые резервные пространства, что существенно увеличивает риск смерти.

Микроцефалия возникает вследствие недоразвития головного мозга. Врожденная микроцефалия по характеру анатомического дефекта относится к порокам развития центральной нервной системы. В популяции новорожденных

микроцефалия встречается с частотой 0,12-0,40 на 1000, а среди умственно отсталых детей она составляет 10-11%. Микроцефалия формируется на ранних этапах внутриутробного развития, характеризуется уменьшением головного мозга и атипичным строением черепа, структур мозга, глубоким психическим недоразвитием, разнообразной неврологической симптоматикой. В половине случаев микроцефалии отмечаются фармакорезистентные эпилептические приступы [Побута О. В. и др., 2012]

Малые размеры головы и головного мозга, тяжелые когнитивные нарушения могут являться признаком хромосомных и генных аномалий (болезнь Дауна, Патау, Эдвардса), а при неполной пенетрантности генов размеры головы и мозга могут соответствовать низким показателям физического развития (1-2 коридоры центильных таблиц).

Травмы, полученные в различные возрастные периоды жизни человека, имеют немаловажное значение в этиологии эпилепсии [Лекомцев В. В., 2012]. При изучении факторов риска развития посттравматической эпилепсии у пациентов, А.В. Захаровым с соавторами отмечено, что на ее возникновение оказывают влияние множество факторов. При этом, ключевое значение имеют такие факторы, как тяжесть черепно-мозговой травмы и локализация зоны ушиба мозга в височной области. Известно, что течение заболевания у каждого пациента имеет различную клиническую картину. Это зависит от генетической гетерогенности организма человека. Одним из факторов, влияющих на течение черепно-мозговой травмы у детей, является краниocereбральная диспропорция, представляющая собой анатомическое несоответствие объемов краниальной полости, мозга и ликворных пространств. Также существенно повышает риск развития посттравматической эпилепсии наличие алкогольного опьянения в момент получения черепно-мозговой травмы [Захаров А. В. и др., 2016].

У взрослых пациентов одним из основных факторов риска развития эпилепсии является цереброваскулярная патология [Гуляев С. А., 2014; Данилова Т. В., 2012; Доронин Б.М., 2014]. Данные литературы

свидетельствуют, что у пациентов старше 60 лет с впервые выявленной эпилепсией в 30% случаев причиной развития заболевания становится перенесенный инсульт [Данилова Т. В., 2012]. У пациентов с эпилепсией, развившейся на фоне ишемического поражения головного мозга, особенно у больных, перенесших инсульт, преобладают вторично-генерализованные приступы. Отмечена взаимосвязь времени клинической манифестации эпилептических приступов при острых сосудистых нарушениях с подтипом инсульта: приступы в дебюте чаще развиваются при атеротромботическом подтипе, ранние приступы преобладают при кардиоэмболическом подтипе инсульта. Установлено более значимое поражение левого большого полушария (включая морфологические изменения и функциональные нарушения), что свидетельствует о его большей эпилептогенности [Доронин Б. М., 2014].

Развитие симптоматических фокальных форм эпилепсии довольно часто связано опухолями головного мозга [Калмыкова Г. В. и др., 2010; Халилов В.С. и др., 2013; Халилов В. С. И др., 2015]. В исследовании В.С. Халилова и соавторов у 69,3%, имеющих супратенториальные опухоли головного мозга регистрировались симптоматические формы эпилепсии. По данным авторов, из всех опухолей наибольшей эпилептогенностью обладают нейроэпителиальные опухоли, сопровождающиеся эпилепсией в 100% случаев. Частой причиной симптоматической фокальной эпилепсии являются диффузные астроцитомы и ганглиоглиомы, они сопровождаются развитием эпилептических приступов в 91,7% и 80% случаев соответственно [Халилов В.С. и др., 2013; Халилов В.С. и др., 2015].

Таким образом, на сегодняшний день известно множество факторов риска развития эпилепсии. В каждом конкретном случае установление причинного фактора или их сочетания чрезвычайно важно для выбора оптимальной тактики лечения и прогноза заболевания. Анализ литературы показал, что наименее изученным является вопрос влияния особенностей ликвородинамики и краниocereбральных взаимоотношений на эпилептогенез. При этом изучение



особенностей краниocereбральных взаимоотношений при эпилепсии могут открыть новое видение проблемы эпилепсии.

### **1.3. Современные методы диагностики эпилепсии**

Диагностика эпилепсии базируется на нескольких этапах: клиническом, электрофизиологическом, нейровизуализационном и генетическом. Важнейшим этапом диагностики является оценка эпилептического синдрома с учетом возрастных особенностей пациента [Калини В. А. и др., 2017].

Бесспорно, прорывом в эпилептологии было появление электроэнцефалографии. На сегодняшний день, этот метод является золотым стандартом для диагностики эпилепсии независимо от ее причин [Karasin В., 2017]. Электроэнцефалография дает важную информацию о состоянии биоэлектрической активности головного мозга и форме эпилептического приступа, она является обязательным методом исследования для диагностики специфических электроклинических эпилептических синдромов [Калинин В. А. и др., 2017]. Электроэнцефалография позволяет анализировать динамику заболевания, эффективность терапии, а при достижении клинической ремиссии определяет момент и темпы отмены противоэпилептической терапии. Электроэнцефалография зарекомендовала себя как высокоинформативный, неинвазивный и доступный метод диагностики [Евстигнеев В. В. и др., 2016; Калинин В. В. и др., 2010].

Также немаловажное значение в диагностике эпилепсии приобретают современные методы нейровизуализации [Аминов Х.Д., 2015; Икрамов А. И. и др., 2015; Одинак М. М. и др., 2010; Тотолян А. А. и др., 2013; Le Bihan D., 2012]. На сегодняшний день применение современных методов лучевой диагностики является одним из главных условий адекватной диагностики, лечения и прогнозирования эпилепсии [Зуев В. В. и др., 2012]. Благодаря разработке и внедрению в практическую медицину таких методов лучевой диагностики как компьютерная томография и магнитно-резонансная

томография позволило выявить множество различных структурных изменений мозговой ткани, лежащих в основе формирования эпилептического очага и приводящих к развитию локально-обусловленной эпилепсии [Одинак М. М. и др., 2010]. Выявление структурных нарушений головного мозга при нейровизуализационных исследованиях дает возможность сопоставить полученные результаты с данными электрофизиологического обследования и клиническими проявлениями заболевания. Установление характера и локализации эпилептического очага помогают выбрать оптимальную тактику лечения таких пациентов [Охрим И. В. и др., 2015].

Согласно данным литературы, для диагностики эпилептогенных зон предпочтительно использование магнитно-резонансной томографии, поскольку она обладает большей чувствительностью по сравнению с компьютерной томографией и ультразвукографией [Зуев В. В. и др., 2012; Тотолян А. А., 2013].

В настоящее время, согласно рекомендациям ИЛАЕ, магнитно-резонансная томография головного мозга является стандартом обследования пациентов с эпилепсией. Проведение магнитно-резонансной томографии необходимо всем пациентам с эпилепсией, но особенно актуально среди пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии. Кроме того, подчеркивается важность использования «эпилептической программы» магнитно-резонансной томографии на высокопольном приборе с толщиной среза 1,5 мм без пробелов с переформатированием результатов в нескольких плоскостях и интубационным наркозом [Калинин В.А. и др., 2017], поскольку проведение исследования на низкопольном магнитно-резонансном томографе может приводить к неверному заключению об отсутствии органической природы эпилепсии [Зуев В.В. и др., 2012].

Магнитно-резонансная томография позволяет получать трехмерные изображения с высокой межтканевой контрастностью. Для повышения эффективности диагностики и максимально результативного использования метода магнитно-резонансной томографии возникает необходимость более полного извлечения информации и проведения сложных

компьютеризированных количественных измерений различных структур головного мозга [Магонов Е.П. и др., 2015]. Новейшие технологии обработки МР-изображений, такие как сегментация, текстурный анализ, морфометрия коры и борозд, позволяют увеличить чувствительность данного метода лучевой диагностики в выявлении микроструктурных изменений.

Для определения выраженности гидроцефалии используются ликвороцеребральные индексы, увеличивающие достоверность исследования. Для определения краниоцеребральных взаимоотношений используется КТ-морфометрия с определением ликворокраниального индекса. Методика КТ-вольюметрии позволяет оценить состояние мозговых структур и резервных ликворных пространств «in vivo».

На сегодняшний день доступен компьютерный анализ структуры ткани с использованием комплекса диффузии, благодаря которому стала возможной визуализация участков фокальной кортикальной дисплазии [Евстигнеев В. В., и др., 2012; Rajan J et al., 2009]. Фокальные корковые дисплазии могут быть диагностированы только при проведении нейровизуализационного обследования с помощью магнитно-резонансной томографии, а их верификация возможна только при гистологическом исследовании [Мухин К. Ю., 2016].

В последнее время, благодаря широкому внедрению нейровизуализирующих методов диагностики, отмечается тенденция изменения соотношения симптоматических и криптогенных форм эпилепсий в пользу симптоматических. Это напрямую указывает на зависимость результатов диагностики от качества визуализации пораженной области. Минимизировать риск диагностических ошибок можно, применяя методы функциональной нейровизуализации. К ним относятся позитронно-эмиссионная томография, магнитно-резонансная спектроскопия, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, функциональная магнитно-резонансная томография. Эти методы позволяют с максимальной точностью локализовать эпилептогенную зону и картировать функциональные зоны коры головного мозга, например языка и двигательных функций [Зуев В. В. и др.,

2012; Калинин В. А. и др., 2017; Ramli N. Et al., 2015]. Однако широкое использование этих методов в практической медицине ограничено их труднодоступностью и высокой стоимостью. Как правило, они применяются у пациентов, страдающих фармакорезистентными формами эпилепсии, при подготовке к хирургическому лечению либо с целью уточнения зоны наложения интракраниальных инвазивных электродов [Зуев В. В. и др., 2012].

Среди современных методов диагностики эпилепсии следует также выделить генетическое тестирование. Однако применение данного диагностического метода имеет определенные сложности, поскольку причиной развития эпилепсии может быть взаимодействие нескольких генов, а оно не всегда может быть определено [Белоусова Е. Д., 2014]. Современные методики полногеномных и таргетных тестов дают возможность наиболее точно установить причину заболевания, а также спрогнозировать ее дальнейшее развитие и провести медико-генетическое консультирование родственников больного [Калинин В. А. и др., 2017]. Однако возможность применения в рутинной клинической практике генетического тестирования ограничена.

Таким образом, современная диагностика эпилепсии базируется на совокупности клинических данных, результатов электрофизиологического, нейровизуализирующего и генетического обследования. На сегодняшний день особый интерес вызывают современные методы лучевой диагностики эпилепсии, поскольку их применение открывает новые возможности прижизненной диагностики патологических процессов, наличие которых обуславливает развитие эпилепсии, что в свою очередь имеет важнейшее влияние на выбор оптимальной лечебной тактики.

#### **1.4. Проблема фармакорезистентности в эпилептологии**

Несмотря на большие достижения современной эпилептологии во всем мире, количество пациентов с резистентными формами эпилепсии не снижается и находится, по данным разных авторов, в диапазоне от 20 до 40% [Базилевич

С. Н, 2009; Ефимцев А. Ю., 2011; Студеникин В. М. и др., 2012; Liu H. Et al., 2017]. Рефрактерные к лечению формы эпилепсии сопряжены с высокой частотой осложнений, кроме того, они оказывают крайне негативное влияние на качество жизни пациентов [Соколова Т. В. и др., 2015; Liu H. et al., 2017; Moshe S.L. et al., 2015]. Сохраняющиеся эпилептические приступы и побочные эффекты противоэпилептических препаратов отрицательно сказываются на когнитивных функциях больных [Суфианов А. А. и др., 2012].

О резистентной эпилепсии говорят в случае сохранения приступов после применения максимальных доз двух одобренных базовых для данной формы заболевания противоэпилептических препаратов в виде последовательной монотерапии или в комбинации [Мухин К. Ю., 2017; Kwan P., 2000].

При выявлении фармакорезистентной эпилепсии необходим поиск причинных факторов ее развития [Меликян Э, 2011]. Выделяют 2 категории причин фармакорезистентности: объективные и субъективные. Объективные причины связаны с тяжелым поражением мозга, например, врожденными пороками развития головного мозга, фокальными кортикальными дисплазиями, при наследственно-дегенеративных заболеваниях.

К субъективным причинам относятся: ошибки диагностики; неправильная тактика в выборе противоэпилептического препарата; назначение неадекватной возрастной дозы, а также игнорирование пациентом рекомендаций врача [Мухин К.Ю., 2017]. По данным С.Н. Базилевич, в Российской Федерации более половины пациентов с резистентной эпилепсией, имеют псевдорезистентность, обусловленную ятрогенными или носорогенными факторами [Базилевич С, Н., 2009].

Предикторами истинной фармакорезистентности являются: высокая частота эпилептических приступов с начала заболевания; специфические синдромы; симптоматическая этиология; наличие коморбидных психических заболеваний; посттравматическая эпилепсия; фебрильные приступы в анамнезе, наличие больных эпилепсией в семье. У детей вне зависимости от вида приступов в дебюте заболевания предикторами фармакорезистентности

являются: присоединение других видов приступов; развитие эпилептических статусов; наличие эпилептической энцефалопатии; сочетание на электроэнцефалограмме региональной и диффузной эпилептиформной активности на фоне высокой степени дезорганизации фоновой записи биоэлектрической активности мозга. Обнаружение структурных аномалий строения головного мозга и диспластический характер поражения головного мозга указывают на неблагоприятный прогноз заболевания [Меликян Э., 2011].

Согласно данным литературы у пациентов, прооперированных в связи с резистентной эпилепсией, в 93% случаев при гистологическом исследовании мозга обнаруживаются различные отклонения [159]. Чаще всего у таких пациентов обнаруживают склероз гиппокампа, глионевральные опухоли и фокальные корковые дисплазии [Blumke I. Et al., 2011; Халилов В.С. и др., 2013; Халилов В. С. И др., 2015].

Нередко причиной эпилепсии становятся артериовенозные мальформации. Согласно данным литературы, среди пациентов, прооперированных по поводу рефрактерной эпилепсии, в 30-75% случаев именно они становятся причиной фармакорезистентности [Понятишин А. Е., 2012; Blumcke I., 2011]. Даже после хирургической резекции патологического участка эпилептические приступы у данной категории пациентов иногда сохраняются, несмотря на прием антиэпилептических препаратов [Тадевосян А. Р., 2015].

Большинство авторов указывает, что пороки развития коры головного мозга – одна из наиболее частых причин развития фармакорезистентной симптоматической эпилепсии [Мухин К. Ю., 2016; Охрим И. В. и др., 2015; Степаненко А. Ю., 2013]. Среди всех пороков развития коры головного мозга особое значение фокальные кортикальные дисплазии [Fauser S., 2012; Mathern G.W., 2009]. У пациентов с локализационно-обусловленными формами эпилепсии, большинство из которых является фармакорезистентными, более чем в 25% случаев обнаруживают признаки фокальных кортикальных дисплазий [Fauser S., 2012]. В последние годы в литературе появляется все

больше сообщений, свидетельствующих о важной роли данной патологии в генезе фармакорезистентных форм эпилепсии. Этому способствует бурное развитие современных нейровизуализирующих методик, а также гистохимического анализа [Мухин К. Ю., 2016].

Интерес ученых вызывают также фармакогенетические аспекты развития фармакорезистентных эпилепсий, в настоящее время эта область эпилептологии активно изучается. По мнению ряда авторов, проведение фармакогенетического тестирования дает возможность оценить индивидуальный генетический профиль пациента. Данный метод позволяет прогнозировать ответ на конкретный противоэпилептический препарат и способствует выбору оптимальной тактики лечения в каждом конкретном случае. Применение данного метода может рассматриваться в качестве способа преодоления фармакорезистентности [Калмыкова Г. В., 2015; Танцура Л. Н., и др., 2017].

Разработка и появление на рынке новых противоэпилептических препаратов в ряде случаев позволяет решить проблему фармакорезистентности при эпилепсии, тем самым способствуя улучшению качества жизни таких пациентов [Мазина Н. К. и др., 2017; Щедеркина И. О. и др., 2016]. Однако, несмотря на внедрение в мировую клиническую практику целого ряда современных противоэпилептических препаратов, в том числе с принципиально новыми или множественными механизмами действия, проблема фармакорезистентности остается чрезвычайно актуальной [Калинина В. В., 2013].

В случаях, когда консервативным путем не удастся добиться ремиссии, оправдано хирургическое лечение, направленное на удаление патологического очага или разрушение эпилептической системы [Хачатрян В. А., 2014].

Актуальность проблемы фармакорезистентности среди пациентов с эпилепсией обуславливает постоянный поиск альтернативных методов лечения данного заболевания. На сегодняшний день предложено большое количество методов, однако не один из них не имеет 100% успеха. Немаловажное значение

имеет изучение причин и факторов риска фармакорезистентности с целью поиска путей решения данной проблемы в каждом индивидуальном случае.

### **1.5. Современные методы лечения эпилепсии**

Одним из главных критериев оценки эффективности лечения пациентов при эпилепсии является уровень качества жизни человека, также важное значение имеют наличие и частота эпилептических приступов, и побочных эффектов противоэпилептических препаратов [Бельская Г. Н. и др., 2016].

Для лечения эпилепсии применяют множество препаратов из разных групп: вальпроаты, иминостилбены, бензодиазепины, гидантоины, барбитураты, сукцинамиды и так далее [Глоба О. В. и др., 2010]. В большинстве случаев правильно подобранная антиконвульсивная терапия позволяет достаточно эффективно контролировать эпилептические приступы, однако согласно данным мировой литературы, более чем в 30% случаев наблюдается относительная или абсолютная устойчивость к любым вариантам медикаментозной терапии [Белоусов Д. Ю. и др., 2014; Власов П. Н., 2016; Калинин В.В. и др., 2010; Мкртчян В. Р. и др., 2016; Karceski S., 2013; Striano P. Et al., 2016].

Больные с резистентным к противоэпилептическим препаратам течением заболевания являются кандидатами для проведения оперативного лечения [Липатова Л. В., 2014; Хачатрян В. А. и др., 2012]. По мнению Э. Меликян и В. Лебедевой, у пациентов, имеющих прогностические факторы высокого риска фармакорезистентности, следует уже на ранних этапах рассматривать вопрос о применении альтернативных методов лечения эпилепсии [Меликян Э., 2011]. Хирургическое вмешательство у тщательно отобранных пациентов и выявленным очагом эпилептиформной активности позволяет достигнуть успеха в 50-80% случаев [Суфианов А. А. и др., 2012].

Помимо нейрохирургических вмешательств с целью лечения фармакорезистентных форм эпилепсии в практической эпилептологии



применяются: кетогенная диета, стимуляция блуждающего нерва, иммуноглобулины и гормональные препараты [Щедеркина И. О. и др., 2016].

Обнаружение у пациента «структурного субстрата» при проведении магнитно-резонансной терапии повышает вероятность рассмотрения пациента как кандидата на хирургическое лечение [Stylianju P et al., 2015]. Хирургическое лечение эпилепсии является эффективным и безопасным методом лечения медикаментозно резистентной эпилепсии, в том числе и у детей, имеет низкий процент развития послеоперационных осложнений [Лебедев К. Э., 2016]. В настоящее время хирургическое лечение эпилепсии широко применяется во всем мире. Этот метод признан наиболее эффективным и наиболее перспективным в борьбе с фармакорезистентными формами заболевания у пациентов различных возрастных категорий, включая детей [Карлов В. А., 2016; Маматханов М. Р., 2011; Хачатрян В. А. и др., 2014; Styliano P. et al., 2015]. Применяют различные методы хирургического лечения эпилепсии [Студеникин В. М. и др., 2016]. На сегодняшний день нейрохирургия обладает большими возможностями, помимо оперативных вмешательств, имевших целью удаление эпилептического очага, были разработаны и получили практическое применение методики, направленные на рассечение анатомических и функциональных связей различных отделов головного мозга, а также различные способы нейромодуляции [Липатова Л. В. и др., 2014; Хачатрян В. А. и др., 2012].

Эффективным хирургическим методом лечения эпилепсии у больных с краниосиностозами и краниостенозами являются реконструктивные операции, направленные на увеличение объема краниальной полости и нормализации краниоцеребральных взаимоотношений.

Альтернативными методами лечения фармакорезистентной эпилепсии является различного рода стимуляции: хроническая нейростимуляция мозжечка, коры большого мозга, хвостатого ядра, блуждающего нерва, гиппокампа и иных структур [Хачатрян В. А., 2014]. В настоящее время особый интерес ученых вызывает стимуляция блуждающего нерва [Липатова Л. В. и др., 2012].

др., 2014; Меликян Э., 2011; Студеникин В. М. и др., 2012]. Механизм действия вагусной стимуляции до конца не ясен и частично объясняется анатомо-физиологическими особенностями блуждающего нерва, который является парасимпатическим эфферентным нервом, контролирующим вегетативные функции [Липатова Л. В. и др., 2014]. В эксперименте было выявлено ингибирующее влияние вагостимуляции на двигательную активность и показатели электроэнцефалограмм, а также доказано, что повторяющаяся электрическая стимуляция афферентных волокон блуждающего нерва, путем десинхронизации деятельности коры головного мозга, способна удерживать приступы [Zabara J., 1992] Стимуляция блуждающего нерва имеет ряд преимуществ по сравнению с хирургическим лечением, прежде всего, это малая инвазивность, лучшая приверженность пациентов лечению, а также отсутствие отрицательного влияния на когнитивные функции пациента [Меликян Э., 2011]. Применение данной методики в эпилептологии началось с 1997 года и настоящее время число пациентов с имплантированными системами блуждающего нерва превышает 50 000 [Суфианов А. А. и др., 2012]. В ряде исследований доказано, что стимуляция блуждающего нерва является безопасным и эффективным методом, позволяющим сократить частоту и тяжесть эпилептических приступов в категории труднокурабельных пациентов [Липатова Л.В. и др., 2014; Суфианов А. А. и др., 2012; Хачатрян В.А. и др., 2012]. Помимо этого, было доказано благоприятное влияние стимуляции блуждающего нерва на эмоциональное состояние больного, что обуславливает целесообразность применения данного метода для лечения депрессии, тревожных и обсессивно-компульсивных расстройств. Во многих странах мира вагостимуляция одобрена как вспомогательный метод, целью применения которого является снижение частоты эпилептических приступов у пациентов разных возрастных категорий [Хачатрян В.А. и др., 2012]. По данным ряда авторов, наличие фокальных эпилептических очагов и кортикальных мальформаций являются достоверными факторами прогнозирования хороших результатов при стимуляции блуждающего нерва [Elliott R.E. et al., 2011;].

Из новейших разработок в области лечения фармакорезистентной эпилепсии наибольший интерес представляет магнитно-резонансная навигационная лазерная интерстициальная термотерапия, зарегистрированная в 2012 году [Curry D.J. et al., 2012]. Эта новая технология сочетает в режиме реального времени МРТ-тепловизор с лазерным зондом. Преимущества магнитно-резонансной навигационной лазерной интерстициальной термотерапии заключаются в отсутствии необходимости трепанации черепа, минимальной травматизации, сокращении сроков пребывания пациента в стационаре. Достоинства данной методики способны потенциально увеличить количество пациентов, страдающих фармакорезистентной эпилепсией, которые могут быть прооперированы. Магнитно-резонансная навигационная лазерная интерстициальная термотерапия может оказаться особенно актуальной для пациентов преклонного возраста, а также пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, для которых трепанация черепа сопровождается высокими рисками [Калинин В. А. и др., 2017].

Также альтернативным методом лечения фармакорезистентных форм эпилепсии является кетогенная диета [Студеникин В. М., 2012]. Она представляет собой индивидуально рассчитанную и жестко контролируемую диету с высоким содержанием жиров и ограничением белков и углеводов. Это метод лечения применяют при фармакорезистентном течении эпилепсии, индивидуальной непереносимости противоэпилептических препаратов, а также при наличии специфических метаболических расстройств [Меликян Э., 2011].

Пациентам с малыми резервными пространствами и внутричерепной гипертензией показано назначение препаратов, направленных на коррекцию ликвородинамических нарушений и снижение внутричерепного давления.

Таким образом, лечение больных эпилепсией представляет собой сложную проблему, что особенно актуально при ведении пациентов с фармакорезистентными формами заболевания. Разработка и внедрение в клиническую практику новых противоэпилептических препаратов, новейших технологий хирургического лечения, а также других альтернативных методов

лечения эпилепсии направлено на улучшение исходов данного заболевания и улучшение качества жизни больных.

### **1.6. Качество жизни пациентов с эпилепсией**

Качество жизни, релевантное здоровью, является интегративной характеристикой физического, психического и социального функционирования здорового и больного человека, основанной на его субъективном восприятии [Бельская Г. Н. и др., 2016; Гузева О. В. и др., 2016]. Совместно с частотой приступов и наличием побочных эффектов противоэпилептических препаратов, уровень качества жизни является одним из ведущих критериев оценки эффективности лечения при эпилепсии [Бельская Г. Н. и др., 2016; Миронова Е. Н., 2009].

Проблема эпилепсии многогранна, она затрагивает все сферы жизни человека. Люди, страдающие эпилепсией, как правило, имеют низкую социальную активность, что оказывает прямое негативное влияние на качество жизни. Качество жизни неразрывно связано с возможностью вести социально-активный образ жизни, то есть учиться, работать, строить семью, а также многое другое [Авакян Г.Н. и др., 2010].

Качество жизни пациентов с эпилепсией снижено из-за высокой зависимости от лечения и лекарств, болевых ощущений, физического дискомфорта, снижения памяти и концентрации внимания, избытка отрицательных и недостатка положительных эмоций [Парфенова Е. В. и др., 2017].

Изучению качества жизни больных эпилепсией в последнее время уделяется большое внимание, в литературе представлено множество исследований, посвященных данной проблеме [Авакян Г.Н. и др., 2010; Бельская Г. Н. и др., 2016; Миронова Е. Н., 2009; Парфенова Е. В., 2017; Arida R. M. Et al.,2008; Boer H.M., 2010; Cui W. et al.,2015; Fernandes P.T. et al.,2013; Hinnell C. et al.,2010; Kerr M. P. Et al., 2011; Kwon O.T., 2014; Lima C. Et

al.,2013; Mula M., 2015; Taylor R.S. et al., 2011]. Благодаря исследованиям, проведенным отечественными и зарубежными учеными, установлена зависимость качества жизни больных эпилепсией от клинических характеристик и длительности заболевания, наличия эпилептических статусов, физической активности пациента, его сексуальной жизни и от многого другого [Миронова Е. Н.,2009; Boer H.M., 2010; Fernandes P.T. et al.,2013; Gordon K.E., 2010; Hinnell C.et al..2010; Lima C. Et al.,2013; Tedrus G.M., 2017].

По данным L.M. Kortland и соавторов, пациенты после эпилептического приступа показывают существенные нарушения в их качестве жизни и повседневной жизнедеятельности [Kortland L.M. et al., 2016]. Огромное влияние на качество жизни больных эпилепсией оказывает эпилептический статус. Он является основной неврологической чрезвычайной ситуацией и ассоциируется со значительным бременем для человека и общества [Kortland L.M. et al., 2015,2016; Strzelczyk A. Et al.,2017]. Длительное стационарное лечение и неврологические осложнения, возникающие вследствие эпилептического статуса, приводят к существенным расходам и оказывают прямое влияние на качество жизни человека, страдающего эпилепсией [Kortland L.M. et al., 2016]. Среди всех пациентов с эпилепсией, особую категорию составляют больные с фармакорезистентными формами заболевания. Многие ученые сообщают о более низком уровне качества жизни и более высокой частоте депрессии в данной группе пациентов [Kerr C., 2011; Kwon O.Y., 2014; Mula M., 2015; Taylor R.S. et al.,2011].

Бесспорно, одним из наиболее важных критериев качества жизни больных эпилепсией людей является частота эпилептических приступов. Согласно данным литературы, качество жизни больных с эпилепсией снижается в случае, когда частоту эпилептических приступов не удается сократить более чем в два раза [Бельская Г. Н. и др., 2016]. У пациентов, не имеющих приступов, регистрируются наиболее высокие показатели качества жизни [Hauser W.A., 1995]. Однако достижение стойкой клинической ремиссии еще недостаточно для обеспечения высоких показателей качества жизни.

Тревога и депрессия, нередко сопровождающие эпилепсию, оказывают значительное влияние на качество жизни данной категории пациентов. Развитие депрессии не только ухудшает качество жизни пациента, но также оказывает негативное влияние на динамику неврологической симптоматики, течение заболевания [Воронкова К. В., 2011; Литовченко Т. А., 2008; Михайлов В. А., 2007].

Также непосредственное влияние на качество жизни пациентов с эпилепсией оказывает эффективность, переносимость и безопасность противоэпилептической терапии [Baker G. A., 2011]. Множеством исследований доказано, что побочные эффекты противоэпилептических препаратов оказывают выраженное негативное влияние на качество жизни вне зависимости от частоты приступов [Шевченко Ю. Л., 2003]. Такие побочные эффекты антиэпилептической терапии как увеличение массы тела и аллопеция, связанные с приемом вальпроатов или карбамазепина, огрубение черт лица, гирсутизм и гиперплазия десен, ассоциированные с приемом фенитоина могут отрицательно влиять на комплаентность терапии и являться причиной отказа от терапии, особенно у девочек-подростков и молодых женщин [Бочкарева Е. В. и др., 2013].

Ряд исследований указывает на влияние физической активности пациентов на качество жизни [Boer H. M., 2010; Fernandes P. T. Et al., 2013; Lima S. et al., 2013; Tedrus G.M.A.S., 2017]. Как правило, взрослые люди, страдающие эпилепсией, ведут сидячий образ жизни, они проявляют меньшую физическую активность, чем население в целом [Gordon K. E., 2010; Hinnell C. et al., 2010], лишь немногие люди, страдающие эпилепсией практикуют регулярную физическую активность [Arida R.M. et al., 2008; Cui W. et al., 2015; Hinnell C. et al., 2010]. Исследование G.M.A.S. Tedrus и соавторов продемонстрировало взаимосвязь физической активности с качеством жизни, стигматизацией и клиническими аспектами у 67 пациентов, страдающих эпилепсией [Tedrus G.M.A.S., 2017]. Авторами установлено, что пациенты, ведущие малоподвижный образ жизни, имеют более низкий уровень качества жизни, что

приводит к снижению самооценки и к социальной ограниченности. Другими учеными доказано, что пациенты, ведущие сидячий образ жизни и пациенты, которые перестали практиковать физическую активность, опасаясь приступов, более склонны к стигматизации [Boer H.M., 2010; Fernandes P.T/ et al.,2013].

Полноценная жизнь человека невозможна без нормального функционирования его репродуктивной системы. Полноценность репродуктивной функции является одним из важнейших факторов, оказывающих влияние на качество жизни человека. На сегодняшний день доказано, что для пациентов с эпилепсией характерно наличие репродуктивной и сексуальной дисфункции, причем, развитию данных проблем подвержены в равной степени как мужчины, так и женщины. Согласно данным литературы, от 38 до 71% мужчин, страдающих эпилепсией, имеют проблемы с потенцией [Авакян Г. Н. и др., 2010]. Множество проблем, связанных с основным заболеванием, возникают в репродуктивной сфере и у женщин. По данным литературы, от 20 до 50% женщин имеют сексуальную дисфункцию различной степени выраженности [Лесик О. О., 2017]. У таких пациенток наблюдаются: нарушение полового развития и менструального цикла, проблемы, связанные с фертильностью, контрацепцией и беременностью, родами, лактацией. Различные нейроэндокринные нарушения могут стать причиной бесплодия, отягощенного течения беременности и родов у женщин [Бочкарева Е. В. и др., 2013; Власов П. Н., 2009].

Этиология дисфункций репродуктивной системы у пациентов с эпилепсией мультифакториальна, при этом большое влияние оказывает как само заболевание, так и применяемые для ее лечения препараты. По сей день ведутся споры, что оказывает большее влияние на эндокринную систему, само заболевание или побочные эффекты антиэпилептических препаратов [Verrotti A. et al.,2011]. По мнению ученых, эти факторы тесно взаимосвязаны и оказывают сильное влияние на функционирование репродуктивной системы [Авакян Г. Н. и др., 2010; Лесик О. О., 2017]. Кроме того, на выраженность эндокринных нарушений влияет форма эпилепсии. Отмечено, что частота

репродуктивных эндокринных нарушений выше у женщин, страдающих идиопатической генерализованной эпилепсией, а также у пациенток с височной эпилепсией [Бочкарева Е. В. и др., 2013].

Для оценки качества жизни применяются различные опросники [Fisher R.S. et al., 2014; Gao L. Et al., 2014; Kubota H., 2010]. Наиболее часто в клинических исследованиях, а также при проведении индивидуального мониторинга применяются опросники Quality of Life in Epilepsy Inventory: QOLIE-10 и QOLIE-31 [Бельская Г.Н. и др., 2016; Kortland L. M. et al., 2016]. Оценка качества жизни дает возможность получить исходную информацию о физическом, психологическом и социальном функционировании пациента и осуществлять мониторинг этих показателей в процессе лечения заболевания [Бельская Г.Н. и др., 2016; Гузева О. В. и др., 2016].

Таким образом, качество жизни пациентов с эпилепсией зависит от множества составляющих, важнейшими из которых являются: контроль заболевания, безопасность и эффективность противоэпилептической терапии, психологический комфорт пациента и его социальная адаптация.

### **1.7. Нарушения когнитивных функций у пациентов с эпилепсией**

Когнитивные функции обеспечивают процесс рационального познания окружающего мира, а также целенаправленного взаимодействия с ним [Торопина Г. Г. и др., 2014]. Полноценная жизнь человека невозможна без способности воспринимать, анализировать, запоминать и хранить информацию, а также обмениваться ею. Известно, что 30-50% пациентов, страдающих эпилепсией, имеют когнитивные нарушения [Зенкова А. Л., 2014; Мухин К. Ю., 2012; Цыганова А. А., 2016]. При этом характер и степень выраженности когнитивного дефицита может широко варьировать [Котова О. В. 2011]. Когнитивные нарушения беспокоят пациентов практически постоянно [Зенкова А. Л., 2014], что делает проблему не менее важной, чем необходимость контроля приступов [Торопина Г. Г. и др., 2014]. Когнитивные расстройства



являются причиной социальной дезадаптации больных, существенно влияя на их качество жизни [Громов С. А., 2016; Калинин В.В., 2013; Лекомцев В. Т., 2015; Цыганова А.А., 2016].

Причины нарушений когнитивных функций по сей день остаются недостаточно изученными [Зенкова А. Л., 2014; Торопина Г. Г. и др., 2014]. Ученые считают, что они имеют мультифакторный характер, при этом влияние отдельных факторов выделить достаточно сложно [Торопина Г. Г. и др., 2014]. Среди множества причин нарушения когнитивных функций при эпилепсии выделяют три группы факторов: 1) этиология эпилепсии, 2) приступы и 3) противосудорожная терапия [Aldenkamp A.P., 2008].

Точные механизмы патогенеза нарушений когнитивных функций до конца не изучены и в настоящее время представляют интерес для ученых всего мира [Торопина Г. Г. и др., 2014]. Считается, что в патогенезе когнитивных нарушений при эпилепсии играют роль морфологические изменения головного мозга, нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера, аутоиммунные процессы, межприступная эпилептическая активность [Цыганова А. А., 2016].

На сегодняшний день ученые доказали наличие взаимосвязи между течением заболевания и нарушением когнитивных функций в зависимости от локализации патологического процесса и типа приступов [Цыганова А. А., 2016]. Отмечено, что у больных, страдающих симптоматической эпилепсией, интеллектуальные нарушения возникают чаще, чем у пациентов с эпилепсией с неустановленной этиологией [Торопина Г. Г. и др., 2014]. Многие авторы сходятся во мнении, что когнитивные нарушения у пациентов, страдающих эпилепсией, связаны с ранним началом заболевания, частотой и характером приступов, длительным течением эпилепсии, наличием структурно-морфологических поражений головного мозга [Воронкова К. В., 2011; Громов С. А., 2016; Котова О. В., 2011; Лесик О. О., 2017; Якунина О. Н., 2012].

Дебют заболевания в первые 5 лет жизни нередко обуславливает развитие тяжелых когнитивных нарушений, зачастую достигающих до степени умственной

отсталости и деменции. Частые эпилептические приступы способствуют усугублению когнитивного дефицита [Мухин К. Ю., 2017; Усюкина М. В., 2011]. Но и среди пациентов с недавно диагностированной эпилепсией проблемы в когнитивной сфере также распространены больше, чем в общей популяции. Согласно данным G.A. Baker, у взрослых пациентов уже через год после дебюта заболевания ухудшаются средние показатели памяти, скорости психомоторных реакций и способности к обучению [Baker G. A., 2011]. Также доказано, что даже приступы с фокальным началом и билатеральные тонико-клонические приступы оказывают негативное влияние на когнитивные способности, особенно памяти [Калинин В. В., 2013]. Серьезное повреждающее действие на головной мозг оказывают генерализованные эпилептические приступы, что обусловлено возникновением тяжелых нарушений гомеостаза, а также развитием гипоксии, гипертензии и гипертермии [Карлов В. А., 2010].

На сегодняшний день признано, что депрессия, встречающаяся у каждого четвертого пациента, страдающего эпилепсией, является важным фактором, приводящим к нарушению когнитивных функций [Воронкова К. В., 2011; Пылаева О. А., 2014; Hesdorffer D. C. et al., 2016].

Также ученые выявили наличие взаимосвязи между уровнем интеллекта и показателями внутричерепного давления. D. Renier с соавторами обнаружили тесную взаимосвязь между уровнем IQ и внутричерепным давлением. Исследование авторов демонстрирует, что «нелеченные» краниосиностозы и, связанное с ними, увеличенное внутричерепное давление снижают умственный уровень пациента [Renier D. et al., 1982].

Большое влияние на развитие когнитивного дефицита у пациентов с эпилепсией может оказывать проводимая противоэпилептическая терапия. На сегодняшний день доказано, что препараты, применяемые при эпилепсии, сами по себе могут нарушать память и внимание пациентов. Среди препаратов, способных усугублять когнитивные нарушения у больных эпилепсией, особое значение имеют барбитураты и фенитоин. По отношению к другим препаратам (вальпроаты, карбамазепин) данные неоднозначные, однако сообщается, что

они способны приводить к сходным нарушениям когнитивных функций [Калинин В. В., 2013].

Множество сложных механизмов развития как самого заболевания, так и когнитивных нарушений у пациентов с разными формами эпилепсии заставляет врача задуматься над выбором эффективной патогенетической и симптоматической терапии, направленной в том числе и на коррекцию когнитивного дефицита у данной категории пациентов [Котова О. В., 2011]. Особый интерес вызывает группа пациентов, имеющих малый объем резервных ликворных пространств, головного мозга и врожденное снижение интеллекта. Вероятно, данная категория пациентов имеет высокий риск развития эпилепсии и более тяжелое ее течение. Однако эта гипотеза требует подтверждения.

### **1.8. Роль индивидуальных интракраниальных анатомических особенностей при различных патологических процессах**

Измерение окружности головы имеет очень важное клиническое значение в практической медицине. Изменяющиеся размеры головы отражают как увеличение объема мозга в процессе нормального развития, также могут свидетельствовать о развитии патологического процесса [Ларькин В. И. 2005; Минигалиева Ю. И., 2016 ]. При микроцефалии, обусловленной недоразвитием головного мозга, размеры черепа уменьшены, а при гидроцефалии, развившейся в раннем детстве, они превышают возрастную норму. Преждевременное закрытие швов, именуемое краниостенозом, приводит к нарушению соотношения размеров, что отражается на формировании черепа [Зайченко А. А. и др., 2011; Ларькин В. И., 2006; Мамедов Э. В. и др., 2005; Минигалиева Ю. И., 2016; Озерова В. И. и др., 2009]. Объемы нейрональных и проводниковых структур распределяются и соотносятся по-разному у людей с крупным и относительно небольшим головным мозгом [Leonard C. M. et al., 2008; Pintzka C.W. et al., 2015]. Поэтому объем мозга является важным фактором, способным существенно влиять на результаты анализа

нейроанатомических данных [Полунина А. Г., 2017; Cur R.C.et al.,1999]. Можно говорить о существовании определенных нормальных объемных внутричерепных взаимоотношений, то есть о вполне конкретном математическом соотношении объемов краниальной полости, ликвора и мозгового вещества. В случаях нарушения нормальных взаимоотношений следует говорить о краниocereбральной диспропорции, которая в зависимости от объема ликворной системы может иметь разные варианты [Ларькин В. И., 2005].

Появление методики КТ-морфометрии с измерением ликворокраниального индекса, позволяющей оценивать внутримозговые соотношения и состояние ликворных пространств, открыло новые возможности в области диагностики и прогнозирования исхода различных заболеваний [Ларькин В. И., 2006, 2005; 68, Озерова В. И. и др., 2009].

Понятие ликворокраниальный индекс, как отношение объема цереброспинальной жидкости к объему краниальной полости, было предложено учеными Н. Yamaura, S. Takeda, T. Matsuzawa, изучающих возрастную атрофию головного мозга у практически здоровых пациентов. Ликворокраниальный индекс отражает состояние резервных пространств головного мозга. У детей объем резервных ликворных пространств тесно коррелирует с показателями окружности головы [Ларькин В. И., 2006, 2005 ].

Вещество головного мозга, ликвор и кровь являются субстанциями чрезвычайно богатыми водой, что обуславливает их несжимаемость [Пеллок Д. М., 1988]. Зависимость ликворного давления от изменения объемов основных компонентов краниальной полости определяется в основном уровнем исходной внутричерепной гипертензии, скоростью ее развития и тургором головного мозга [Ларькин В. И., 2005]. Определение ликворокраниального индекса с помощью компьютерной томографии дает возможность определить основные внутричерепные взаимоотношения, что является важным критерием для диагностики краниocereбральной диспропорции при гипотензивных и гипертензионных состояниях [Ларькин В. И., 2006]. В результате проведенных

исследований ученые пришли к выводу, для гидроцефалии характерно наличие краниocereбральной диспропорции с высоким ликворокраниальным индексом. Микроцефалия характеризуется низкими показателями развития черепа и головного мозга, при этом внутричерепные взаимоотношения при данной патологии не нарушаются [Ларькин В. И., 2006]. А краниостенозы представляют собой пример краниocereбральной диспропорции с низким ликворокраниальным индексом [Ларькин В. И., 2006; Озерова В. И. и др., 2009].

В настоящее время все больше исследований посвящено изучению интракраниального объема с помощью различных методов нейровизуализации [Groves A.R. et al., 2012; Ritvanem A.G. et al.2013; Sonmez O.F. et al.,2013]. Еще в прошлом веке ученые, применяя компьютерную томографию головного мозга, разработали систему оценки различных областей нормального мозга и его патологических образований, основанную на количественном определении объемов тканей [Корниенко В. Н., 1987]. Важное значение интракраниального объема показано при травмах, опухолях, кистах, болезни Альцгеймера, старении и когнитивных нарушениях [Ларькин В. И., 2007; Потемкина Е. Г., 2015; Щедренок В. В. и др., 2014; Dukart J.et al.,2013; Lampert E.J.et al., 2013; Trivedi M.A. et al.,2011; Westman E. et al.,2013], однако исследований, посвященных изучению зависимости течения эпилепсии от данного показателя, практически нет.

Согласно данным литературы, при черепно-мозговой травме, опухолях, кистах головного мозга, а также других заболеваниях головного мозга, наблюдается развитие интракраниального масс-эффекта с дислокационными явлениями. При этом отмечено, что один и тот же по объему внутричерепной процесс имеет различное клиническое течение у каждого конкретного больного. По мнению ряда авторов, этот факт можно объяснить индивидуальными интракраниальными анатомическими особенностями, наибольшее значение среди которых имеет объем анатомического интракраниального резерва [Древаль О. Н., 2013; Крылов В. В.,2014; Можяев

С. В., 2009]. Объем интракраниальных резервных пространств определяет характер и степень дислокации головного мозга при нейрохирургической патологии. В ряде исследований отмечено, что пациенты с минимальным объемом анатомического интракраниального резерва имеют худший прогноз, поэтому требуют крайне пристального внимания, неотложных хирургических вмешательств и интенсивной терапии [Потемкина Е. Г, 2015; Щедренок В. В. и др., 2014].

Основными показателями анатомического интракраниального резерва, которые практически неизменны у каждого взрослого человека, являются битемпоральное расстояние, ширина тенториального отверстия и диаметр большого затылочного отверстия; эти параметры во многом и определяют характер и степень дислокации головного мозга [Крылов В. В., 2014; Мжаев С. В., 2009; Остманн Й.В., 2012; Терновой С. К., 2012; Хостен Н., 2013; Щедренок В. В. и др., 2014].

В последнее время стали появляться сообщения, что показатели интракраниального резерва обладают прогностической ценностью не только при заболеваниях, сопровождающихся развитием масс-эффекта, но и при иной патологии. Так, в работе М.А. Котова и Р.О. Терентьева изучались показатели интракраниального резерва у пациентов с острым нарушением кровообращения с целью прогнозирования исхода заболевания. Согласно данным авторов, определение интракраниального резерва позволяет на ранних сроках госпитализации выделить группу пациентов, имеющих наибольшие риски осложнений и летального исхода. В данной работе у пациентов с неблагоприятным исходом были выявлены наименьшие показатели интракраниального резерва [Котов М. А, 2016]. Однако исследований, посвященных изучению интракраниального резерва у пациентов с эпилепсией, на сегодняшний день нет.

Учитывая то, что риск смерти у молодых пациентов, страдающих эпилепсией, в несколько раз превышает средние показатели смертности в общей популяции [Аверина И. И., 2010; Шнайдер Н. А. и др., 2011], а главным

механизмом развития неврогенной смерти у таких больных является повышение внутричерепного давления [Аверина И. И., 2010], изучение внутричерепных взаимоотношений при эпилепсии является чрезвычайно актуальным. Представляется перспективным изучение особенностей краниocereбральных взаимоотношений и ликвородинамики у пациентов с различными формами эпилепсии, поскольку данный вопрос практически не освещен в литературе.

### **Заключение**

Анализ мировой литературы показал, что эпилепсия является чрезвычайно актуальной медико-социальной проблемой. Основной нерешенной проблемой эпилептологии на сегодняшний день является низкое качество жизни пациентов, обусловленное не только проявлениями самой болезни и побочными эффектами противоэпилептических препаратов, но и психологическими и социальными аспектами данного заболевания. Особое значение имеет также проблема фармакорезистентности, зачастую обусловленная органическим поражением центральной нервной системы, возникающим в результате негативного влияния повреждающих факторов в разные периоды жизни человека.

Группа пациентов с низкими параметрами физического развития черепа имеет проявления краниocereбральной диспропорции: порок развития ликворной системы в виде уменьшения резервных ликворных пространств, малый объем мозга, врожденное снижение интеллекта и вероятно склонность к развитию судорожных состояний и фармакорезистентности.

Возможности современных методов лучевой диагностики открывают совершенно новые возможности обнаружения различных патологических состояний и в частности объема мозга и ликворных пространств, что может оказать непосредственное влияние на выбор метода лечения для конкретного пациента. Однако работ, посвященных изучению взаимосвязи течения

эпилепсии с синдромом краниоцеребральной диспропорции практически нет, что актуализирует наше исследование.



## Глава 2. МАТЕРАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Клиническая характеристика пациентов

В ходе проведения диссертационного исследования осуществляли сравнительный анализ данных клинических, инструментальных и лабораторных методов исследований. Перспективно были проанализированы истории болезни 124 пациентов с эпилептическими приступами (эпилепсия неизвестная), диагноз поставлен на основании типичной клинической картины, анамнеза, динамики электроэнцефалографии (ЭЭГ) и/или видео-ЭЭГ-мониторинга в формате 2, 3 и 10 часов. Возрастной диапазон больных на момент включения в исследование составил 18-45 лет. Половой состав обследованных пациентов был представлен 67 мужчинами и 57 женщинами, средний возраст участников исследования составил  $35,9 \pm 6,8$  лет. Все пациенты прошли лечение в Эпилептологическом Центре (руководитель – к.м.н., Степанов Игорь Николаевич) Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Областная клиническая больница» (главный врач – к.м.н., Полежаев Константин Леонидович) в период с 2011 по 2017 гг. в условиях амбулаторно-поликлинической помощи, а также неврологического отделения стационара.

Согласно предварительно разработанному и согласованному дизайну исследования на основании краниомертии, определения ликворокраниального индекса (ЛКИ) (патент № 2718295) и характеристик стандартной и модифицированной терапии было выделено три группы (рисунок 1), каждая из которых по дополнительным критериям также была разделена на подгруппы.

Отдельным фрагментом исследования с участием 27 здоровых добровольцев (14 мужчин и 13 женщин, средний возраст  $34,1 \pm 5,2$  года) был проведен расчет математической модели ликворокраниального индекса в зависимости от суммы ширины боковых желудочков и третьего желудочка.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Группа I состояла из 36 пациентов (20 мужчин и 16 женщин, средний возраст в группе  $34,0 \pm 7,2$ ) с уровнем ликворокраниального индекса в пределах физиологической нормы (от 1,6 до 3,6, при среднем значении  $2,1 \pm 0,2$ ), которым в период госпитализации и на амбулаторно-поликлиническом этапе проводилась стандартная многокомпонентная терапия. Группу II составили 42 пациента (22 мужчины и 20 женщин, средний возраст в группе  $37,7 \pm 8,2$ ), у которых согласно комплексному анатомо-функциональному обследованию ликворокраниальный индекс был меньше физиологической нормы (от 0,8 до 1,2, при среднем значении  $1,0 \pm 0,1$ ), а терапия основного диагноза также проводилась по стандартной схеме и была идентична терапии, проводимой в группе I. Группа III (основная) характеризовалась ликворокраниальным индексом менее физиологической нормы (от 0,8 до 1,2, при среднем значении  $0,9 \pm 0,1$ ) и модифицированной терапией. В данной группе было 46 пациентов, из которых 26 мужчин и 20 женщин, средний возраст в группе составил  $36,1 \pm 5,1$  лет.

Минимальная длительность клинического и инструментального наблюдения за пациентами с момента включения пациента в исследование составила 2 года. При этом, в процессе проведения клинического исследования были намечены следующие обязательные контрольные точки: момент госпитализации/обращение за медицинской помощью больного в лечебно-профилактическое учреждение и/или включение в исследование, 1 и 2 года от момента включения в исследование. Общая длительность диссертационного исследования составила 5 лет.

Помимо основных критериев ранжирования групп (учет параметров ликворокраниального индекса и использование стандартной или модифицированной антиконвульсантной терапии) нами использовались дополнительные критерии, согласно которым каждая из групп была разделена на подгруппы (таблица 1). Среди таких критериев была документально зафиксированная длительность основного заболевания от момента первого эпилептического приступа. В соответствии с данным дополнительным

критерием каждая из групп была поделена на три подгруппы: подгруппы 1 в каждой группе были представлены пациентами с длительностью заболевания до 1 года (численность в подгруппах I<sub>1</sub> – 12, II<sub>1</sub> – 14, III<sub>1</sub> – 13), подгруппы 2 были представлены пациентами с длительностью заболевания от 1 года до 5 лет (численность в подгруппах I<sub>2</sub> – 12, II<sub>2</sub> – 16, III<sub>2</sub> – 17), подгруппы 3 были представлены пациентами с длительностью заболевания от 5 до 10 лет (численность в подгруппах I<sub>3</sub> – 12, II<sub>3</sub> – 12, III<sub>3</sub> – 16).

Т а б л и ц а 1 – Принцип деления и численность групп и подгрупп пациентов, принявших участие в исследовании ( $M \pm \sigma$ )

Группы	Принципы деления групп			
	ЛКИ		Стандартная терапия	Модифицированная терапия
	норма	<нормы		
Группа I, n=36	+	-	+	-
Группа II, n=42	-	+	+	-
Группа III, n=46	-	+	-	+
	Продолжительность болезни			
	Менее года	1-5 лет	5-10 лет	
Группа I, n=36	I <sub>1</sub> , n=12	I <sub>2</sub> , n=12	I <sub>3</sub> , n=12	
Группа II, n=42	II <sub>1</sub> , n=14	II <sub>2</sub> , n=16	II <sub>3</sub> , n=12	
Группа III, n=46	III <sub>1</sub> , n=13	III <sub>2</sub> , n=17	III <sub>3</sub> , n=16	
	Тип приступов			
	Фокальный	Билатеральный	Смешанный	
Группа I, n=36	I <sub>ф</sub> , n=11	I <sub>вг</sub> , n=13	I <sub>с</sub> , n=12	
Группа II, n=42	II <sub>ф</sub> , n=12	II <sub>вг</sub> , n=13	II <sub>с</sub> , n=17	
Группа III, n=46	III <sub>ф</sub> , n=14	III <sub>вг</sub> , n=14	III <sub>с</sub> , n=18	
	Локализация эпилептического фокуса			
	Височная	Лобная	Теменно-затылочная	
Подгруппа I <sub>ф-в</sub> , n=11	4	4	3	

Подгруппа II <sub>ф-л</sub> , n=12	4	4	4
Подгруппа III <sub>ф-тз</sub> , n=14	5	5	4

Также дополнительным критерием дифференцировки групп на подгруппы была классификация эпилептических приступов, наблюдаемых у пациентов. По данному параметру каждая из групп была разделена на три подгруппы: подгруппы «ф» в каждой группе были представлены пациентами с приступами с фокальным началом (численность в подгруппах I<sub>ф</sub> – 11, II<sub>ф</sub> – 12, III<sub>ф</sub> – 14), подгруппы «вг» были представлены пациентами с билатеральными (вторично генерализованными) эпилептическими приступами (численность в подгруппах I<sub>вг</sub> – 13, II<sub>вг</sub> – 13, III<sub>вг</sub> – 14), подгруппы 3 были представлены пациентами со смешанным типом эпилептических приступов (численность в подгруппах I<sub>с</sub> – 12, II<sub>с</sub> – 17, III<sub>с</sub> – 18). В случае, когда наблюдалась смена типа эпилептического приступа в ходе исследования, пациента «переносили» в другую подгруппу и окончательные статистические параметры исследования рассчитывались уже после многолетнего подтверждения характера эпилептического приступа. Локализацию эпилептиформной активности в головном мозге определяли с помощью 2, 3 и 10 часового видео-ЭЭГ-мониторинга.

Подгруппы с приступами с фокальным началом, в свою очередь, делились в зависимости от локализации эпилептиформной активности на следующие подгруппы: с локализацией в височной области головного мозга (численность в подгруппах I<sub>ф-в</sub> – 4, II<sub>ф-в</sub> – 4, III<sub>ф-в</sub> – 5), с локализацией в лобной области головного мозга (численность в подгруппах I<sub>ф-л</sub> – 4, II<sub>ф-л</sub> – 4, III<sub>ф-л</sub> – 5), с локализацией в теменно-затылочной области головного мозга (численность в подгруппах I<sub>ф-тз</sub> – 3, II<sub>ф-тз</sub> – 4, III<sub>ф-тз</sub> – 4).

Как следует из таблицы 2, пациенты, принявшие участие в исследовании, не отличались в группах и подгруппах по возрасту, индексу массы тела, а также по половому составу. Отличия наблюдались только по ликворокраниальному индексу между группами I, с одной стороны, и группами II и III, с другой

стороны, при этом достоверных отличий между группами II и III выявлено не было.

Т а б л и ц а 2 – Характеристики исследуемых групп и подгрупп ( $M \pm \sigma$ )

Характеристики \ Группа	Группа I, n=36			Группа II, n=42			Группа III, n=46		
	Подгруппа I <sub>1</sub> , n=12	Подгруппа I <sub>2</sub> , n=12	Подгруппа I <sub>3</sub> , n=12	Подгруппа II <sub>1</sub> , n=14	Подгруппа II <sub>2</sub> , n=16	Подгруппа II <sub>3</sub> , n=12	Подгруппа III <sub>1</sub> , n=13	Подгруппа III <sub>2</sub> , n=17	Подгруппа III <sub>3</sub> , n=16
Индекс массы тела	17,9±1,5	18,1±1,2	17,7±1,2	18,0±1,8	18,3±0,8	18,6±1,9	18,2±2,1	18,1±1,1	17,8±1,9
Средний возраст, лет	34,7±2,8	33,6±3,3	36,2±2,8	32,1±3,3	36,9±2,8	38,0±3,8	37,7±3,8	37,0±4,0	38,6±4,2
Минимальный возраст, лет	18	19	18	19	20	18	20	20	19
Максимальный возраст, лет	45	45	44	45	44	43	45	43	45
Мужчин, абс. (%)	7 (58,3%)	6 (50,0%)	7 (58,3%)	7 (50,0%)	8 (50,0%)	7 (58,3%)	8 (61,5%)	9 (52,9%)	9 (56,3%)
Женщин, абс. (%)	5 (41,7%)	6 (50,0%)	5 (41,7%)	7 (50,0%)	8 (50,0%)	5 (41,7%)	5 (38,5%)	8 (47,1%)	7 (43,7%)
Ликворо-краниальный индекс	2,2±0,2	2,3±0,1	2,0±0,2	1,1±0,1	1,2±0,2	0,8±0,2	1,1±0,2	1,0±0,1	0,9±0,1

Примечание – достоверных отличий между приведенными показателями не выявлено, за исключением ликворо-краниального индекса, который согласно дизайна был достоверно ниже в группах II и III.

Проведенное диссертационное исследование по дизайну, информированию пациентов и/или их законных представителей, проводимым лечебным, лабораторным и инструментальным манипуляциям соответствовало всем этическим стандартам биоэтического комитета Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Областная клиническая больница» разработанным в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Критерии включения и исключения из клинического исследования были исходно ранжированы на две группы: основные (наличие которых требовалось для включения пациента в любую из трех групп) и дополнительные (строгое наличие которых было необходимо для включения только в одну определенную подгруппу). Всем пациентам в доступной письменной и устной форме были объяснены цель и задачи диссертационного исследования, последствия и обязанности включения и исключения из исследования. Форма письменного и устного информированного согласия и само диссертационное исследование (материалы и методы, объект, цели и задачи научной работы) были одобрены этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (выписка из протокола № 97 от 12 октября 2017 г.).

Критерии включения в исследование:

1. Госпитализация (машиной скорой помощи или самообращение) в профильное отделение стационара в течение ближайших 24 часов с момента начала первого эпилептического приступа;
2. Подтвержденный диагноз неизвестной эпилепсии;
3. Возможность наблюдения за пациентом в течение минимум двух лет с момента включения в диссертационное исследование;



4. Информированное, письменное, добровольное согласие пациента на участие в исследовании;

5. Возраст от 18 до 45 лет;

6. Наличие и объективное, своевременное ведение дневника, согласно которому можно было адекватно отследить количество случившихся у пациентов приступов и их характеристику;

Критерии исключения:

1. Наличие органического поражения центральной нервной системы;

2. Наличие любого сопутствующего заболевания с известным неблагоприятным исходом в ближайшее время;

3. Возраст менее 18 или более 45 лет;

4. Наличие сопутствующих онкологических заболеваний;

5. Выраженные нарушения ритма и проводимости: нарушение внутрижелудочковой проводимости, мерцательная аритмия, трепетание предсердий; и блокады ножек пучка Гиса; наличие искусственного водителя ритма;

6. Отказ пациента от добровольного участия в исследовании;

7. Общее количество эпилептических приступов более 100 в месяц;

8. Психические заболевания, синдромы и состояния, сопровождающиеся выраженной депрессией;

9. Наличие окклюзионной гидроцефалии;

10. Наркотическая, алкогольная и/или иной вид зависимости.

Пациент исключался из исследования:

1. Нежелание пациента продолжать участие в исследовании;

2. Несоблюдение пациентом графика лечения и обследования;

3. Решение лечащего врача - исполнителя о нецелесообразности участия пациента в исследовании.

## 2.2. Тактика лечения пациентов разных групп

Согласно дизайну исследования, в группах I и II проводилась идентичная терапия основного заболевания. Согласно принятым стандартам основными факторами, влияющими на выбор препарата были: форма эпилепсии, тип и частота приступов, распределение приступов в циркадном ритме (во время сна или бодрствования, смешанный вариант), возраст, пол, коморбидные заболевания, социальный статус. Эффективность терапии оценивали по наличию и длительности полного контроля над эпилептическими приступами, а также урежением на 50% и более частоты эпилептических приступов.

Стартовое лечение больных эпилепсией всегда проводили в формате монотерапии препаратами, зарегистрированными в Российской Федерации для использования в данном режиме. Также в ходе динамической терапии соблюдали следующие правила:

- 1) раннее начало лечения противоэпилептическим препаратом;
- 2) предпочтительность монотерапии;
- 3) выбор противоэпилептического препарата в соответствии с типом эпилептических приступов у данного больного;
- 4) использование рациональных сочетаний в случаях, когда контроль над приступами не достигается одним препаратом;
- 5) назначение противоэпилептического препарата в дозах, обеспечивающих терапевтический эффект, вплоть до максимально переносимых;
- 6) учет фармакокинетических и фармакодинамических особенностей назначаемого противоэпилептического препарата;
- 7) контроль терапевтической концентрации противоэпилептического препарата в крови;
- 8) недопустимость одномоментной отмены или замены противоэпилептического препарата (кроме случаев индивидуальной непереносимости препарата);

9) длительность и непрерывность терапии противоэпилептическим препаратом с постепенной отменой препарата только при достижении полной ремиссии приступов.

Стартовое лечение больных эпилепсией с локализацией эпилептиформной активности в височных отделах на ЭЭГ начинали с группы карбамазепина в дозе до 30 мг/кг в сутки или окскарбазепина в дозировке от 1200 до 2400 мг\сутки. Препаратами выбора у данной группы пациентов в формате монотерапии были вальпроаты в дозировке от 15 до 35 мг\кг в сутки. Комбинированная терапия в подавляющем большинстве случаев включала вальпроат и какой-либо из нижеследующих препаратов: леветирацетам (20-60 мг/кг в сутки), топирамат (2-5 мг/кг в сутки), ламотриджин (3-7 мг/кг в сутки).

Стартовая монотерапия пациентов с эпилепсией, с лобной локализацией эпилептиформной активности на ЭЭГ была представлена карбамазепином в дозировке до 30 мг/кг в сутки при средней концентрации препарата до 8 мкг/мл или окскарбазепином (от 1200 до 2400 мг\сутки). Также терапия могла быть представлена топираматом (в дозировке 5-8 мг/кг в сутки). Комбинированная терапия в подавляющем большинстве случаев включала топирамат и какой-либо из нижеследующих препаратов: вальпроевая кислота от 15 до 35 мг\кг в сутки, леветирацетам (20-60 мг/кг в сутки), ламотриджин (3-7 мг/кг в сутки).

Препаратами первого выбора монотерапии эпилепсии с локализацией эпилептиформной активности в теменно-затылочной области были карбамазепин в дозе до 30 мг/кг в сутки, вальпроевая кислота от 15-35 мг\кг в сутки или леветирацетам (20-60 мг/кг в сутки).

Терапевтический лекарственный мониторинг противоэпилептических препаратов в плазме крови осуществлялся с использованием инструментальной базы лаборатории «Инвитро» (Новосибирск). Концентрацию определяли иммунохемилюминесцентным методом как при подборе дозы, так и при изменении клинической картины и планово – один раз в 6 месяцев.

В группе III проводилась модифицированная терапия. Модификация стандартной терапии была обусловлена собственными клиническими

наблюдениями, целью и задачами диссертационного исследования, а также литературными данными о влиянии ликворокраниального индекса на течение неврологической патологии. Последний фактор являлся ключевым в принципах модификации стандартной терапии (таблица 3).

Первоочередным принципом было увеличение частоты визитов к лечащему врачу – вместо стандартных 1-2 визитов в 6-12 месяцев, было рекомендовано 1-2 визита в 1,5-3 месяца. При этом на каждой консультации специалиста необходимо было определять внутричерепное давление (с помощью МРТ, КТ, исследования глазного дна, смежными специалистами) и в зависимости от имеющихся показателей корректировать терапию.

Проведение незамедлительно активной дегидратационной терапии сразу после возникновения единичного эпилептического приступа или серии приступов, или эпилептического статуса для предотвращения запуска механизма отека мозга: назначение перорально препарата ацетазоламида (диакарба) из расчета 1000 мг/сутки (по 2 таб. X 2 раза в сутки) в течение 3-4 дней. В дальнейшем прием по 1 таблетке (250 мг/сутки) в течение 14 дней совместно с препаратами калия (аспаркам или панангин (2 таблетки в сутки с интервалом 12 часов)). Терапию по нормализации внутричерепного давления проводили планово один раз в квартал, а также незамедлительно при повторе приступов и/или повышении в сравнении с индивидуальной нормой внутричерепного давления.

При возникновении единичного эпилептического приступа, требуется незамедлительное подключение противоэпилептической терапии, которая подбирается в зависимости от типа эпилептических приступов и эпилептиформной активности на ЭЭГ. Это связано с тем, что согласно новому определению эпилепсии, которое пересмотрено в сентябре 2017г., целесообразно назначать прием противоэпилептического препарата, даже при возникновении единичного эпилептического приступа, учитывая высокий риск повторного приступа в ближайшие 10 лет (60%). У больных группы III, безусловно, наблюдался высокий риск возникновения повторного эпилептического приступа,

при наличии первичного и также высокий риск развития серийности и статусного течения из-за низкого ликворокраниального индекса.

Т а б л и ц а 3 – Сравнение принципов стандартной и модифицированной терапии криптогенной эпилепсии

Вид терапии / Параметр терапии	Стандартная терапия	Модифицированная терапия
Частота визитов	1 раз в 6 месяцев	1 раз в 3 месяца
Определение внутричерепного давления в динамике лечения	Нет	Есть
Прием диакарба с препаратами калия	Нет	Есть
Динамическая коррекция терапии в зависимости от внутричерепного давления	Нет	Есть
Противоэпилептическая терапия при возникновении единичного эпилептического приступа	Нет	Есть

### 2.3. Клинико-статистический анализ обследуемых пациентов

Средний возраст 124 обследуемых пациентов составил на начало исследования  $35,9 \pm 6,8$  лет. Как следует из таблицы 4, все обследуемые пациенты находились в возрастном диапазоне от 18 до 45 лет, то есть в социально наиболее значимом и профессионально активном возрасте. Разницы между сравниваемыми группами не выявлено и по основным возрастным промежуткам.

Т а б л и ц а 4 – Распределение исследуемых по возрасту

Клинические группы	Возраст, лет			
	18-25	26-30	31-40	41-45
Группа I, n=36	10	8	9	9
Группа II, n=42	12	10	11	9
Группа III, n=46	13	10	9	14
Итого:	35	28	29	32

При анализе социального статуса обследуемых пациентов было установлено, что все 124 пациента (100%) из обследованных респондентов занимали активную социальную позицию (таблица 5). При анализе уровня образования обследуемых пациентов было отмечено, что большинство больных имели высшее образование – 65,3% (81 пациент).

Т а б л и ц а 5 – Социальный статус пациентов

Клинические группы	Пенсионеры	Служащие	Рабочие	Студенты	Неработающие
Группа I, n=36	-	5	22	9	-
Группа II, n=42	-	7	26	9	-
Группа III, n=46	-	8	28	10	-
Итого	0	20	76	28	0

Помимо основного диагноза, послужившего поводом для госпитализации и амбулаторного наблюдения больных, у пациентов были наиболее распространены патология репродуктивной системы и желудочно-кишечного тракта в виде сопутствующих нозологических форм (таблица 6). Данный факт, вероятно, обусловлен средним возрастом в группах пациентов. Характерно, что у подавляющего большинства пациентов наблюдалось сочетание эндокринной патологии и патологии желудочно-кишечного тракта. Необходимо отметить, что

процентное соотношение сопутствующих нозологий, наблюдаемых у пациентов, во всех группах было статистически сопоставимо, а максимальные отличия носили характер лишь тенденции. Реже всего (в 11-13% случаев) среди сопутствующей патологии наблюдалось поражение сердечно-сосудистой системы, что, вероятно, также было обусловлено возрастными особенностями – а именно верхней возрастной планкой, которая в нашем исследовании составляла 45 лет.

Отдельно необходимо отметить высокий процент встречаемости инфекционной патологии, который во всех группах превысил уровень в 60%. Во-первых, мы учитывали здесь респираторные (вирусные и бактериальные) инфекции. Во-вторых, тяжесть их течения (не выше средней) существенно не влияло на течение основного заболевания, эффективности лечения и параметров тестирования. В-третьих, столь существенный процент обусловлен длительностью наблюдения (2 и более лет), из-за чего сезонный рост заболеваемости респираторной патологии был учтен и в наших расчетах.

Важным фактом является тот момент, что в ходе наблюдения не наблюдалось существенного и статистически значимого обострения сопутствующей патологии, которое хоть каким-либо образом могло бы повлиять на значение проводимых тестов и/или эффективность проводимой терапии.

В ходе проведенного исследования не наблюдалось летальных исходов, как из-за причин, вызванных наличием основного заболевания и сопутствующей патологии, так и по причине несчастных случаев и/или инфекционных болезней.

Т а б л и ц а 6 – Распределение больных исследуемых групп по характеру сопутствующей патологии

Сопутствующая патология	Группа I (n=36)	Группа II (n=42)	Группа III, n=46
Гинекологические болезни (миома матки, эндометриоз, кисты яичников, воспалительные заболевания органов малого таза)	7 (19,4%)	10 (23,8%)	11 (23,9%)
Урологические болезни (хронический простатит, аденома предстательной железы)	5 (13,9%)	4 (9,5%)	8 (17,4%)
Патология сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия)	4 (11,1%)	5 (11,9%)	6 (13,0%)
Патология щитовидной железы (узловой зоб, аутоиммунный тиреоидит)	5 (13,9%)	8 (19,1%)	7 (15,2%)
Желудочно-кишечный тракт (гастрит, эрозивный эзофагит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь)	15 (41,7%)	16 (38,1%)	18 (39,1%)
Инфекционная патология (грипп, острая респираторная вирусная инфекция)	22 (61,1%)	29 (69,1%)	31 (67,4%)

Примечание – статистически достоверных отличий между группами не выявлено



## **2.4. Клинико-неврологическое обследование**

Клинический осмотр стандартно включал в себя тщательный сбор анамнестических и объективных сведений: возраст, в котором начались эпилептические приступы; причина болезни; частота эпилептических приступов; факторы, провоцирующие приступы; кинематика эпилептических приступов и состояние сознания во время и после приступов; выяснение характеристики приступов согласно международной классификации ИЛАЕ ,2001; наличие, характер и время начала противоэпилептической терапии, ее эффективность и побочные эффекты; сбор лекарственного анамнеза по последний месяц; изучение амбулаторной карты и обследование смежными специалистами для фиксации сопутствующих заболеваний и их форм, стадий, степени компенсации и терапии; анализ дневника приступов; физикальный осмотр включал соматический осмотр и оценку неврологического статуса.

### **2.4.1. Нейропсихологическое тестирование**

Подготовка к нейропсихологическому тестированию включала в себя подробное инструктирование больного эпилепсией о сути и задачах данного этапа обследования. Дизайн для тестирования памяти и внимания подразумевал проведение двух серий: вначале проводилось обучающее тестирование, затем оценивающее тестирование. В анализ брали показатели только второй попытки, после обучения. В динамике исследования повторно обучающее тестирование, как правило, не проводилось. Перед тестированием пациенты исключали кофе и чай за 2 часа. Все нейропсихологические тесты проводили строго в первой половине дня (с 9.00 и до 12.00) в отдельной комнате без посторонних звуков и посетителей. Тестирование проводилось по бумажным шкалам.

Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA) использовалась как средство быстрой, объективной оценки при умеренной когнитивной дисфункции. В данный тест входили следующие субшкалы:

внимание и называние, исполнительные функции, память, речь и беглость речи, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентацию. Максимально возможное количество баллов – 30; 26 баллов и более считалось нормальным уровнем.

Исследование кратковременной памяти проводили с помощью нескольких методик тестирования кратковременной памяти:

1) исследование слухоречевой памяти с помощью заучивания 10 слов (А.Р. Лурия) с отсроченным воспроизведением,

2) исследование слухоречевой памяти при воспроизведении числовых рядов в прямом и обратном порядке (из теста Векслера)

3) исследование кратковременной зрительной памяти: в течение 20 секунд пациенту предъявлялась таблица из 12 двузначных чисел, после чего в течение минуты предлагалось воспроизвести цифры, которые пациент запомнил. Показатели ниже 5 чисел расценивались как нарушения кратковременной зрительной памяти. Максимальное количество информации, которое может храниться в кратковременной, иначе – оперативной памяти – 10 единиц материала. Средний уровень: 6 – 7 единиц.

Для оценки внимания в диссертационном исследовании применялись черные таблицы Шульте (тест Шульте), в которых пациентам предлагалось как можно быстрее найти числа от 1 до 25, расположенные в таблицах, оценивалось время выполнения теста. При том фиксировался ряд цифровых показателей.

Показатель концентрации внимания отражал степень (силу) сосредоточения внимания обследуемого на выполнении задания до наступления утомления. Если показатель концентрации внимания был равен или меньше 0,8, то концентрация внимания интерпретировалась как высокая, т.е. концентрация внимания до наступления утомления находилась на существенно более высоком уровне, чем в среднем в течение всего обследования. Если данный показатель находился в диапазоне от 0,8 до 1, то концентрация внимания обследуемого, являлась средней, т.е. концентрация внимания до наступления утомления находилась на незначительно более

высоком, либо таком же уровне, что и в среднем в течение всего обследования. Если показатель концентрации внимания более 1, то концентрация внимания респондента являлась низкой, т.е. концентрация внимания до наступления утомления находилась на более низком уровне, чем в среднем в течение всего обследования.

Показатель устойчивости внимания отражал степень удержания обследуемым концентрации внимания к концу обследования на том же уровне, что и в среднем в течение всего обследования. Психическая устойчивость (ПУ) вычисляется по формуле:

$$ПУ = T4 / ЭР, \quad (1)$$

где T4 – время работы с 4й таблицей,

ЭР – эффективность работы.

Если показатель устойчивости внимания равен или меньше 1, то устойчивость внимания обследуемого, являлась высокой, т.е. концентрация внимания к моменту завершения обследования сохранилась на том же уровне, что и в среднем в течение всего обследования. Если данный показатель находился в диапазоне от 1 до 1,2, то устойчивость внимания, обследуемого являлась средней, т.е. концентрация внимания респондента к окончанию обследования снижалась незначительно. Если показатель устойчивости внимания был более 1,2, то устойчивость внимания респондента являлась низкой, т.е. к моменту завершения обследования произошло существенное снижение концентрации внимания.

Проба повторялась с пятью таблицами. По результатам выполнения каждой таблицы может быть построена "кривая истощаемости (утомляемости)", отражающая устойчивость внимания и работоспособность в динамике. С помощью этого теста вычисляют такие показатели, как: эффективность работы (ЭР), степень вработываемости (ВР), психическая устойчивость (ПУ).

Эффективность работы (ЭР) вычислялась по формуле:

$$ЭР = (T1 + T2 + T3 + T4 + T5) / 5, \quad (2)$$

где  $T_i$  – время работы с  $i$ -той таблицей.

Степень вработываемости (ВР) вычислялась по формуле:

$$ВР = T_i / \text{ЭР}, \quad (3)$$

где  $T_i$  – время работы с  $i$ -той таблицей, ЭР – эффективность работы.

Результат меньше 1,0 – показатель хорошей вработываемости, соответственно, чем выше 1,0 данный показатель, тем больше испытуемому требуется подготовка к основной работе.

## 2.5. Методы лабораторного и инструментального обследования

При постановке диагноза учитывался анамнез, клинические проявления, данные лабораторных и инструментальных методов исследования. Диагноз устанавливался на основании определения заболевания, сформулированного последней ревизией Международной Противоэпилептической Лиги и Международной классификации эпилепсии. Эпилептические приступы были классифицированы на основании Международной классификации эпилептических приступов и по форме заболевания. Всем пациентам проводился тщательный клинический осмотр, краниометрия, нейровизуализация, рутинная ЭЭГ и ВЭЭГ-мониторирование сна (2, 3 и 10 часов), МРТ, КТ и рентгенография головы, осмотр глазного дна.

Типичная краниометрия проводилась по стандартной методике по лобным и теменным буграм, выявлены значительные различия в группах.

Рутинная ЭЭГ проводилась в амбулаторных условиях на 21-канальном компьютерном электроэнцефалографе «Нейрон-Спектр 4ВПМ» (Иваново, Россия), с версией программного обеспечения 1.2 (Нейрософт, Иваново). Использовалась система отведений 10-20%, рекомендованная Международной федерацией электроэнцефалографии и клинической нейрофизиологии (2001) и отведения: Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, C3, C4, T3, T4, T5, T6, P3, P4, O1, O2. Длительность записи 30 минут, во время исследования проводились пробы с

гипервентиляцией (5 минут), фотостимуляцией на частотах 3, 6, 10, 15, 20, 25 Гц.

Импеданс исследования устанавливался в пределах не более 10 кОм. Запись ЭЭГ включала в себя фоновую запись, в течение которой пациенту предлагалось сидеть спокойно с закрытыми глазами, пробы открытия и закрытия глаз, фотостимуляция с помощью светодиодной лампы частотами 3, 6, 10, 16, 20 и 3-27 Гц; гипервентиляция в течение 3-5 минут, когда от пациента требовалось постоянное глубокое дыхание; период наблюдения после гипервентиляции.

Помимо стандартного референтного монтажа с применением ушных электродов, был использован биполярный монтаж для оценки когерентности с заданными парами: F3-P3 (левая лобно-теменная пара), F4-P4 (правая лобно-теменная пара), F3-F4 (межполушарная лобная пара), P3-P4 (межполушарная теменная пара), F3-T3 (левая лобно-височная пара), F4-T4 (правая лобно-височная пара), T3-T4 (межполушарная височная пара) для оценки межэлектродной когерентности. В качестве анализируемых частот были выбраны характеристики тета-ритма, от 4 до 8 Гц включительно.

ВЭЭГ-мониторинг проводился на аппаратах «Энцефалан» (Таганрог, Россия), «Нейрон-спектр» (Иваново, Россия) в специально оборудованных палатах, в состоянии бодрствования, дневного и ночного сна, с проведением пробы с гипервентиляцией и фотостимуляцией на частотах 3, 6, 10, 16, 20 и 3-27 Гц, продолжительность записи 2, 3 и 10 часов.

Локализация источника эпилептиформной активности проводилась методом многошаговой дипольной локализации с использованием программы обработки ЭЭГ BrainLoc 6.00.

Ультразвуковая диагностика проводилась на протяжении всего диссертационного исследования с использованием специализированного звукопроводящего геля. Использовались ультразвуковые аппараты фирмы "Toshiba-500" (Япония), "Voluson E8" и «VIVID 7» (GE, США).

Рентгенографию черепа проводили строго в двух взаимно перпендикулярных проекциях в горизонтальном и/или в вертикальном положении. Рентгенографию проводили на аппарате PHILLIPS Practix 300 (Япония), регистрационный номер 98/209-122.

Компьютерную томографию головного мозга всем пациентам проводили в спиральном режиме, при этом толщина среза и шаг составляли 2 мм. Компьютерную томографию проводили на аппарате «Toshiba» Toshiba Scanner Aquilion PRIME Model TSX-302A (Toshiba, Япония).

Проведение магнитно-резонансной томографии предполагало получение взвешенных изображений. Магнитно-резонансную томографию проводили на аппарате «Magnetom Symphony» компании «Siemens» (Германия), а также на сверхпроводящей системе Signa Infinity (General Electric, США) с индукцией магнитного поля 1,5 Tesla (T1 и T2 режимы). Исследования проводились в трех взаимоперпендикулярных проекциях - аксиальной, фронтальной и саггитальной с использованием стандартного аксиального обзорного дебюта с базовым орбитомеатальным срезом.

Лабораторные анализы (общий анализ крови, биохимические, иммунологические параметры) проводили на автоматизированных гематологическом (Ruby), иммунохимическом (Architect 2000) и биохимическом (Architect 4000) анализаторах (Abbott, США) с помощью оригинальных реагентов и по стандартизованным методикам с обязательным еженедельным проведением контролей и ежемесячной постановкой калибраторов.

## **2.6. Методы определения качества жизни**

Оценка качества жизни пациентов проводилась с помощью опросника QOLIE-31, версия 1,0, который является специальным инструментом для исследования качества жизни у больных в возрасте старше 18 лет с диагнозом «эпилепсия». Опросник включал в себя 31 вопрос. Эти вопросы предлагали

оценить разные показатели качества жизни. Шкала качества жизни изучала такие параметры как: самочувствие, нервное напряжение, эмоциональный фон, личное отношение к приступам, к приему противоэпилептических препаратов. Данный опросник позволял индивидуально подходить к вопросам ведения, реабилитации каждого пациента с эпилепсией.

В соответствии с рекомендациями при анализе результатов тестирования с помощью опросника QOLIE-31 принималась бальная оценка, согласно которой сумма менее 30 баллов соответствует очень низкому качеству жизни, от 30 до 39 – низкому, от 40 до 49 – среднему, от 50 до 59 – хорошему, свыше 60 баллов – высокому качеству жизни.

Оценку депрессии проводили с помощью опросника депрессии Бека. Разработанный Беком с соавт. опросник, состоит из 21 вопроса, ответы на которые предлагается давать по 4-балльной шкале. Сравнительно со шкалой самооценки депрессии Цунга, опросником Гамильтона, показана высокая валидность опросника Бека. По результатам исследования выставлялся суммарный балл, который в дальнейшем определял степень выраженности депрессии: 0-9 баллов – отсутствие депрессивных симптомов; 10-15 баллов – легкая депрессия; 16-19 баллов – умеренная депрессия; 20-29 баллов – выраженная депрессия; 30-63 баллов – тяжёлая депрессия.

Также уровень депрессии определяли по международному опроснику изучения депрессии (CES-D – Center of Epidemiological studies of USA-Depression). Опросник состоял из 20 вопросов, касающихся самочувствия, активности, эмоционального состояния в течение последнего месяца. На каждый вопрос предлагалось 4 варианта ответа: крайне редко или никогда; иногда; значительную часть времени; практически всё время. Ответы оценивались в баллах от 0 до 3 соответственно, результаты получали путем простой суммации баллов.

Если пациент набирал 19 и более баллов, то констатировалось наличие депрессивного расстройства, причем 19-25 баллов соответствовало легкому депрессивному расстройству, 26 и более баллов – выраженной депрессии.

Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE – Mini-Mental State Examination) была использована для обобщенной оценки состояния когнитивных функций у наших пациентов. Пациенту последовательно предлагалось выполнить 9 заданий теста, направленных на оценку разных сторон психической деятельности. Подсчет результатов велся в баллах. Максимально в этом тесте можно было набрать 30 баллов, что соответствовало наиболее высоким когнитивным способностям. Чем меньше результат теста, тем более выражен когнитивный дефицит. Результаты интерпретировали следующим образом:

28-30 баллов – нет нарушений когнитивных функций;

24-27 баллов – преддементные когнитивные нарушения;

20-23 балла – деменция легкой степени выраженности;

11-19 баллов – деменция умеренной степени выраженности;

0-10 баллов – тяжелая деменция.

Личностная шкала проявлений тревоги (J. Teylor). Опросник состоял из 50 утверждений, на которые следовало дать ответ «да» или «нет». Оценка результатов исследования по опроснику производилась путем подсчета количества ответов обследуемого, свидетельствующих о тревожности. Каждый ответ «да» на высказывания 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 и ответ «нет» на высказывания 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 оценивался в 1 балл. Суммарная оценка: 40-50 баллов рассматривалась как показатель очень высокого уровня тревоги; 20-40 баллов свидетельствовала о высоком уровне тревоги; 15-25 баллов – о среднем (с тенденцией к высокому) уровне; 5-15 баллов – о среднем (с тенденцией к низкому) уровне; 0-5 баллов – о низком уровне тревоги.

Шкала открыто проявляемой агрессии Юдовского (OASCL) была использована для выявления признаков агрессивности у исследуемого пациента, с помощью ее оценивали вербальную агрессию, физическую агрессию по отношению к себе, к предметам и направленную на окружающих.



Четыре раздела оценивалось от 0 до 4 баллов, затем баллы суммировали. Уровень агрессии был тем выше, чем больше баллов набирал пациент (максимальная оценка 16 баллов).

Шкала оценки качества сна – SQS (SLEEP QUALITY SCALE). В опроснике 17 вопросов, четыре варианта ответа: никогда, иногда, часто, почти всегда. Ответ никогда = 0 балла, иногда = 1 балл, часто = 2 балла, почти всегда = 3 балла. Наличие инсомнии определялось при результате свыше 9 баллов, а также оценка в 3 балла по отдельному клиническому симптому.

## 2.7. Методы статистического анализа полученных результатов

Исходно, при разработке дизайна, планируемой научной новизны и структуры диссертационного исследования определяли общее количество больных и количество больных в каждой группе и подгруппах для получения статистически достоверных результатов проводимых лабораторных, клинических и инструментальных исследований определяли по формуле (Lopez-Jimenez F. Et al., 1998). При этом каждый параметр оценивали согласно собственным расчетам, а итоговое количество пациентов в выборках и подгруппах определяли по наибольшему значению, полученному при предварительных расчетах, а также общепризнанных литературных данных.

$$N = \frac{[P_1 * (100 - P)] + [P_2 * (100 - P_2)] * 7,9}{(P_1 - P_2)^2} \quad (3)$$

где N – количество обследуемых больных, которое минимально необходимо для получения статистически достоверных различий полученных результатов анализируемого параметра;  $p_1$  – процентное выражение от ожидаемого уровня/характеристики исследуемой переменной в одной из групп и/или подгрупп пары сравнения;  $p_2$  – процентное выражение от теоретически и практически ожидаемого уровня/характеристики исследуемой переменной в другой группе и/или подгруппе.

Таким образом, расчетное необходимое минимальное количество обследуемых больных в группах I, II и III составило соответственно 30, 33 и 35 человек (таблица 8). В подгруппах I<sub>1</sub>, I<sub>2</sub>, I<sub>3</sub>, II<sub>1</sub>, II<sub>2</sub>, II<sub>3</sub>, III<sub>1</sub>, III<sub>2</sub> и III<sub>3</sub> согласно формуле, минимальное количество пациентов составило соответственно 10, 10, 10, 11, 12, 10, 10, 13 и 12. Для того, что мы имели возможность внепланово ввести новый параметр для статистического анализа, ранжировать группы на подгруппы по иным признакам, а также с целью увеличения достоверности статистического анализа общее количество больных в группах I, II и III было доведено до 36, 42 и 46 соответственно. Количество пациентов в подгруппах I<sub>1</sub>, I<sub>2</sub>, I<sub>3</sub>, II<sub>1</sub>, II<sub>2</sub>, II<sub>3</sub>, III<sub>1</sub>, III<sub>2</sub> и III<sub>3</sub> было также увеличено и составило соответственно 12, 12, 12, 14, 16, 12, 13, 17 и 16. Благодаря проведенным таким образом расчетам и дополнительному увеличению количества исследуемых пациентов в группах и подгруппах численность анализируемой выборки в каждом конкретном случае позволила обеспечить приемлемый уровень статистической мощности ( $\geq 80\%$ ).

Т а б л и ц а 8 – Необходимое и фактическое количество пациентов в исследовательских группах

Группа	Группа I			Группа II			Группа III		
Характеристики									
Необходимое минимальное количество	30			33			35		
Фактическое количество	36			42			46		
	Подгруппа I <sub>1</sub>	Подгруппа I <sub>2</sub>	Подгруппа I <sub>3</sub>	Подгруппа II <sub>1</sub>	Подгруппа II <sub>2</sub>	Подгруппа II <sub>3</sub>	Подгруппа III <sub>1</sub>	Подгруппа III <sub>2</sub>	Подгруппа III <sub>3</sub>
Необходимое минимальное количество	10	10	10	11	12	10	10	13	12
Фактическое количество	12	12	12	14	16	12	13	17	16

Автоматизированную статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica-6, а также, с целью дублирования и расчета параллельных значений, при помощи актуального пакета прикладных программ Excel (лицензия № 1e69b3ee-da97-u21f-bed5-abcce247d64e) для Windows (лицензия № 00346-OEM-8949714-96117). Исходно, перед каждым статистическим анализом, определяли нормальность распределения полученных результатов в вариационном ряду каждого параметра анализируемой группы. Нормальность распределения определяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, а также согласно правилу, двух и трех сигм ( $\sigma$ ). Только в случае совпадения обоих расчетов вариационный ряд принимали с правильным или неправильным распределением.

Для определения формы распределения показателей использовались метод построения гистограмм и частотного анализа. Данные, которые согласно критерию Колмогорова-Смирнова и правилу двух и трех сигм не подчинялись закону нормального (гауссовского) распределения представляли в статистических таблицах в виде медианы ( $Me$ ) и интерквартильного размаха (25 и 75 перцентили ( $LQ$ ;  $HQ$ )).

При статистическом сравнении количественных параметров двух анализируемых совокупностей, не связанных между собой выборок, подчиняющихся закону нормального распределения (согласно критерию Колмогорова-Смирнова и правилу двух и трех сигм), исходно использовали  $t$ -критерий Стьюдента, как самый мощный из критериев достоверности различий. При сравнении двух зависимых (парных) выборок параметров использовали парный  $t$ -критерий Стьюдента. Если сравниваемые совокупности не связанных между собой выборок не подчинялись закону нормального распределения, то для их сравнения использовали критерий Манна-Уитни. При статистическом сравнении двух связанных между собой выборок использовали Критерий Вилкоксона. При сравнении качественных признаков, которые не представлялось возможным выразить в числовом значении, применяли  $\chi^2$  (при анализе качественных показателей). При частотах меньше 10 использовали  $\chi^2$  с

поправкой Йетса на непрерывность. При ожидаемых частотах меньше 5 дополнительно использовали двусторонний точный критерий Фишера.

Критический уровень достоверной значимости анализируемых статистических гипотез в проведенном диссертационном исследовании принимали за значение менее 0,05, так как именно при таком уровне вероятность различия между исследуемыми параметрами составляла более 95%.

Для подтверждения/опровержения наличия прямой или обратной зависимости между изменениями ряда показателей мы использовали корреляционный анализ. Корреляционный анализ показателей в нашем исследовании был проведен во всех случаях с помощью определения коэффициента корреляции Спирмена или Гамма с обязательным расчетом достоверности полученного значения коэффициента корреляции. Отсутствие любой корреляционной связи между анализируемыми величинами регистрировалось нами при коэффициенте корреляции Спирмена (Гамма) со значением  $0 \pm 0,25$ , прямая корреляционная связь характеризовалась наличием положительных значений  $R$  ( $G$ ), обратная корреляционная связь – при отрицательных значениях  $R$ . Значимость выявленной корреляционной связи (прямой или обратной) между сравниваемыми параметрами оценивалась следующим образом:

- при  $R(G)=0,76-1,0$  (от  $-0,76$  до  $-1,0$ ) – как сильная;
- при  $R(G)=0,51-0,75$  (от  $-0,51$  до  $-0,75$ ) – как средняя;
- при  $R(G)=0,26-0,5$  (от  $-0,26$  до  $-0,5$ ) – как умеренная;
- при  $R(G)$  от  $-0,25$  и до  $0,25$  – как отсутствие связи.

\*

\*

\*

\*

Выражаю глубокую благодарность и признательность за помощь в выполнении настоящей диссертации заведующему кафедрой неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет», доктору медицинских наук, профессору Ларькину Валерию Ивановичу; за содействие в наборе клинического материала и помощь в интерпретации полученных результатов инструментальных и лабораторных исследований благодарна руководителю эпилептологического центра БУЗОО «Областная клиническая больница», доценту кафедры неврологии и нейрохирургии, к.м.н. Степанову Игорю Николаевичу.

### **Глава 3. КИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ И НЕРОПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С КРИПТОГЕННОЙ ФОРМОЙ ЭПИЛЕПСИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ПРИЗНАКОВ КРАНИОЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ДИСПРОПОРЦИИ**

#### **3.1. Способ измерения ликворокраниального индекса на основе математической модели**

Задачей данного фрагмента исследования был максимально приближенный к анатомическим особенностям расчет по оригинальной формуле ликворокраниального индекса на основе суммы ширины боковых желудочков и третьего желудочка (мм), полученных при проведении магнитно-резонансной и/или компьютерной томографии.

Сущность планируемого изобретения заключалось в способе расчета ликворокраниального индекса на основе данных краниометрии (бипариетальный размер) и данных венстрикулометрии (ширина боковых желудочков и третьего желудочка) измеряемых при рутинном стандартном наборе параметров, фиксируемых при компьютерной и/или магнитно-резонансной томографии.

Преимуществом данного метода является высокая достоверность как при физиологическом состоянии организма, так и при патологических процессах локального и/или генерализованного характера; техническая простота; материальная доступность.

Нами проведен ретроспективный анализ краниометрических показателей 27 пациентов, которым проводилось компьютерная и/или магнитно-резонансная томография головного мозга с компьютерной морфометрией и расчетом ликворокраниального индекса, а также расчетом других показателей размеров ликворных пространств. У всех пациентов не было грубых отклонений от нормы. На основании полученных данных проводилось построение математической модели.

Для построения математической модели зависимости ликворокраниального индекса от краниоventрикулометрических параметров на первом этапе исследования была построена матрица корреляций между различными индексами, отражающими размеры ликворных путей, а также показателями, отражающими объем полости черепа (таблица 31).

Т а б л и ц а 31 – Корреляционные связи между величиной ликворокраниального индекса и краниоventрикулометрическими параметрами и индексами, отражающие размеры ликворных путей

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена
Ширина боковых желудочков	0,24352105
Ширина третьего желудочка	0,138468391
Бипариетальный размер	0,307108114
Боковые желудочки / бипариетальный размер	0,147943925
(Боковые желудочки + третий желудочек) / бипариетальный размер	0,144613806
Боковые желудочки + третий желудочек	0,252672495
Вентрикулокраниальный индекс 1	-0,080071703
Вентрикулокраниальный индекс 2	0,147350005
Вентрикулокраниальный индекс 3	0,053756505

Исходя из таблицы 31, в качестве показателя, определяющего величину ликворокраниального индекса, был выбран показатель, равный сумме ширины боковых желудочков и третьего желудочка (N),  $T = 0,25$ .

На втором этапе исследования был построен график в системе координат, отражающий связь ликворокраниального индекса и значения показателя N (рисунок 27).



На графике изображен также линейный тренд, отражающий взаимосвязь исследуемых показателей.

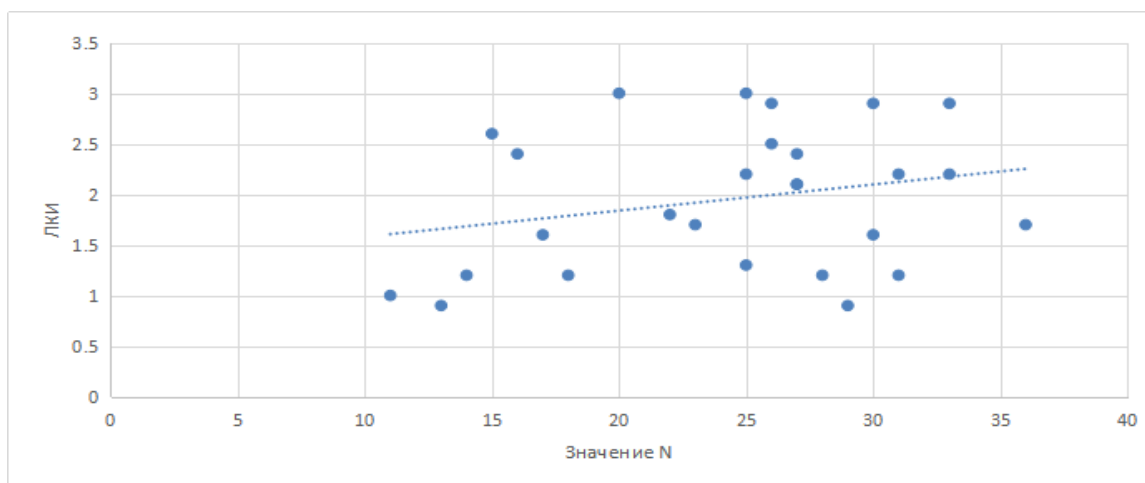


Рисунок 1 – График, отражающий зависимость величины ликворокраниального индекса от значения показателя N

На третьем этапе исследования необходимо было определить уравнение искомой кривой. Поскольку линейное уравнение очень грубо приближалось к значениям искомых величин, проведен нелинейный регрессионный анализ с построением графика типа:

$$\text{ЛКИ} = a N^b;$$

где ЛКИ - ликворокраниальный индекс,

a, b - коэффициенты,

N - показатель, равный сумме ширины боковых желудочков и третьего желудочка, мм.

Уравнение регрессии получено графическим и алгебраическим методом. Коэффициенты уравнения представлены в таблице 32.

Таблица 32– Коэффициенты уравнения регрессии

Коэффициент	Значение
A	0,50102
B	0,4103

Таким образом, полученное уравнение зависимости ликворокраниального индекса от величины N выглядело следующим образом:

$$\text{ЛКИ} = 0,50102 * N^{0,4103} ;$$

где ЛКИ – ликворокраниальный индекс,

a, b - коэффициенты,

N – показатель, равный сумме ширины боковых желудочков и третьего желудочка, мм.

Примечание – Данный метод разработан для расчета ЛКИ в диапазоне значения N от 10 мм до 35 мм.

На основании полученного уравнения построена номограмма, облегчающая математические вычисления при необходимости определения ликворокраниального индекса (рисунок 28).

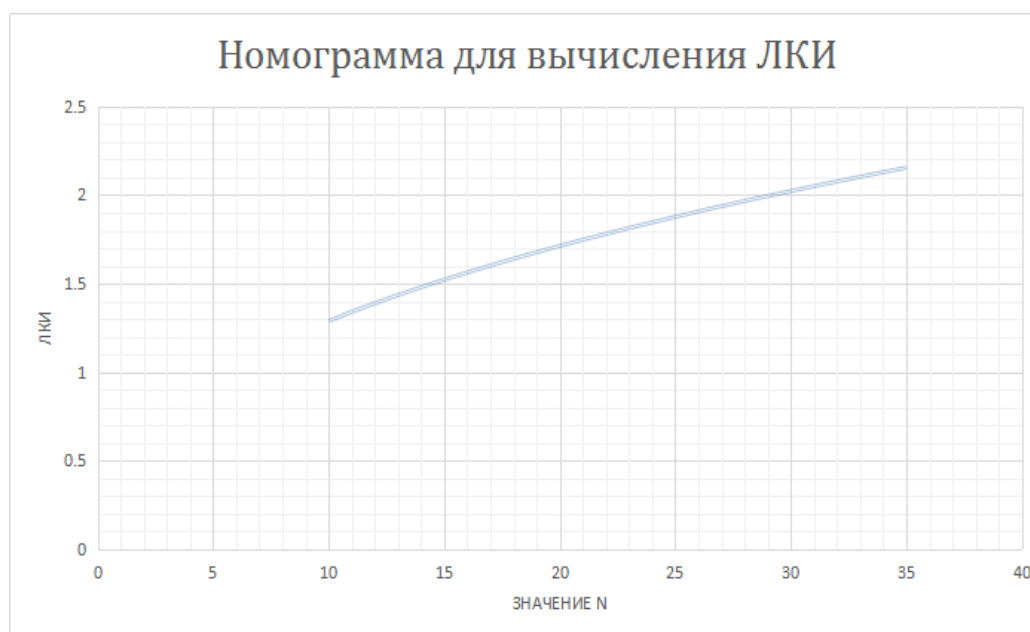


Рисунок 28 – Номограмма для вычисления значения ЛКИ на основании значения показателя N

### 3.2. Особенности течения эпилепсии у молодых лиц с клиническими проявлениями краниocereбральной диспропорции с низким ликворокраниальным индексом

На первом этапе анализа полученных данных нами было проведено сравнение групп пациентов с криптогенной (неизвестной, по классификации ИЛАЕ 2017 года) формой эпилепсии с проявлениями краниocereбральной диспропорции с ликворокраниальным индексом в пределах нормы (группа I) и ниже нормы (группа II). При первичном осмотре всем пациентам проводили измерение окружности головы, установлено, что в группе I окружность головы колебалась от 50 до 60 см, составляя в среднем  $55,1 \pm 2,4$  см, и была у женщин несколько меньше, чем у мужчин ( $53,2 \pm 3,2$  см против  $57,3 \pm 4,1$  см) (таблица 9). В группе 2 окружность головы колебалась от 47 до 54 см, составляя в среднем  $52,4 \pm 3,1$  см, и также была у женщин несколько меньше, чем у мужчин ( $50,2 \pm 2,3$  см против  $55,1 \pm 1,5$  см).

Т а б л и ц а 9 – Возраст дебюта заболевания и антропометрические характеристики пациентов с эпилепсией ( $M \pm \sigma$ )

Показатель	I группа (n=36)	II группа (n=42)	<i>p</i>
Возраст дебюта заболевания, годы	$26,7 \pm 9,4$	$21,9 \pm 8,3$	0,039
Окружность головы, см	$55,1 \pm 2,4$	$52,4 \pm 3,1$	0,028

Выявлена корреляционная связь окружности головы и значений ликворокраниального индекса средней степени ( $R=0,47$ ,  $p=0,0023$ ) (рисунок 2). Дебют заболевания у всех пациентов произошел до 35 лет, при это в группе I средний возраст дебюта составил  $26,7 \pm 9,4$  лет, в группе II –  $21,9 \pm 8,3$  лет ( $p=0,073$ ).

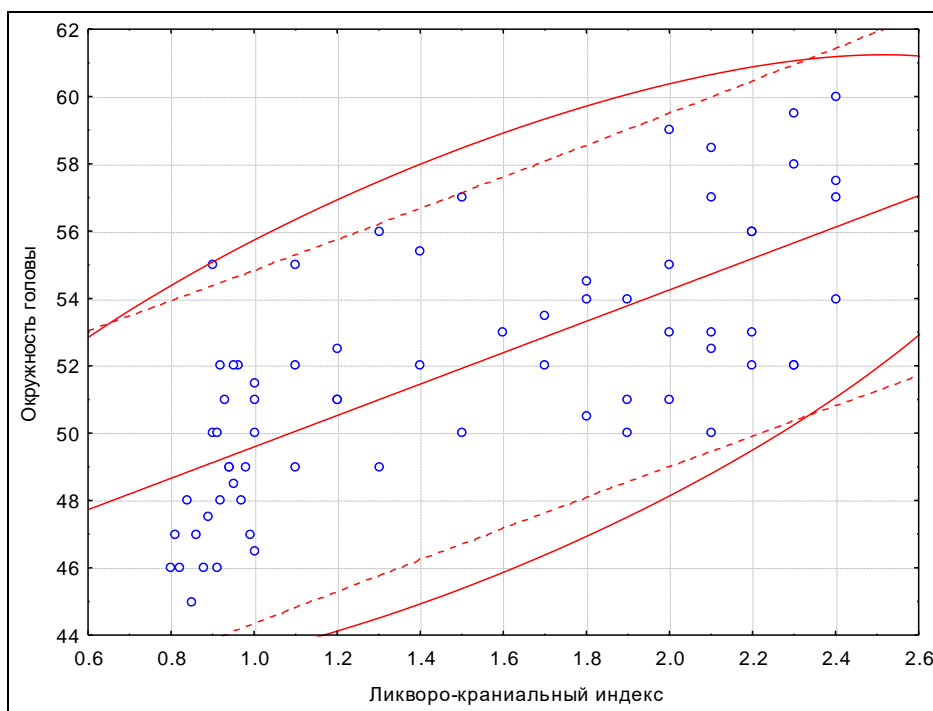


Рисунок 2– Корреляционная связь между окружностью головы и ликворокраниальным индексом у пациентов с эпилепсией

Магнитно-резонансная томография головного мозга проведена всем обследованным пациентам. Структурно-морфологические изменения были зарегистрированы у большинства пациентов (у 75 – 96,1%), в том числе у 33 пациентов (91,7%) пациентов группы I и 42 (100%) пациентов группы II. Преобладали диффузные атрофические процессы в веществе головного мозга (у 17 пациентов группы I – 51,5% и 24 пациентов группы II – 57,1%). Выраженность атрофий расценивалась как незначительная – у 8 пациентов группы I (47,1%) и 7 пациентов группы II (29,2%), умеренная – у 9 (52,9%) и 15 (62,5%) пациентов соответственно, выраженная атрофия отмечалась у 2 (8,3%) пациентов группы II. В группе II выявлялись аномалии развития в виде гетеротопии серого вещества у 1 (1,3%) пациента, кисты прозрачной перегородки – у 2 (2,6%), агенезия septum pellucidum – у 1 (1,3%), сочетание кисты прозрачной перегородки и аномалии Арнольда-Киари 1 (1,3%), сочетание кисты прозрачной перегородки и cavum Verge 1 (1,3%).

При проведении магнитно-резонансной томографии всем пациентам была выполнена краниометрия для определения бипариетального размера и вентрикулометрия для определения ширины боковых желудочков и третьего желудочка. Данные параметры, согласно проведенным нами ранее исследованиям на пациентах без грубых отклонений от нормы (Патент № 2718295), позволяют рассчитать значение ликворокраниального индекса. Согласно данным корреляционного анализа выявлена прямая корреляционная связь средней степени между значением ликворокраниального индекса и бипариетальным размером ( $R=0,31$ ,  $p<0,05$ ); значением ликворокраниального индекса и суммой ширины боковых желудочков и третьего желудочка ( $R=0,25$ ,  $p<0,05$ ). После проведения непрямого регрессионного анализа было установлено, что значение ликворокраниального индекса можно рассчитать по формуле:

$$\text{ЛКИ} = 0,50102 * N^{0,4103},$$

где ЛКИ – ликворокраниальный индекс,

N - показатель, равный сумме ширины боковых желудочков и третьего желудочка, мм.

У обследованных нами пациентов показатель N колебался от 10 до 35 мм, в среднем составляя  $24,4 \pm 7,3$  мм. При этом у пациентов группы I показатель N входил в диапазон от 14 до 35 мм (в среднем  $26,2 \pm 5,7$  мм), у пациентов группы II – от 10 до 31 мм (в среднем  $22,8 \pm 6,6$  мм).

При исследовании неврологического статуса почти у половины пациентов группы I (44,4%) и чуть более, чем у половины пациентов группы II (57,1%,  $p=0,066$ ) была выявлена очаговая неврологическая симптоматика.

Частота приступов варьировала в широких пределах: приступы несколько раз в месяц («частые») преобладали у подавляющего числа пациентов (таблица 10), на втором месте были «редкие приступы» - от 1 до нескольких в год. «Очень редкие» - менее 1 приступа в год – и «Очень частые» - ежедневно или почти ежедневно – отмечались в меньшем проценте случаев. Необходимо отметить, что в группе I была выше доля пациентов с «редкими» и «очень

редкими» приступами (на 31,6 и 75,8% соответственно), а в группе II – с «частыми» и «очень частыми» приступами (на 16,1 и 50,5% соответственно).

Т а б л и ц а 10 – Частота эпилептических приступов у пациентов с разным ликворокраниальным индексом.

Частота приступов	I группа (n=36)		II группа (n=42)		p
	Абс	%	Абс	%	
«Очень редкие»	6	16,7	4	9,5	0,55
«Редкие»	9	25,0	8	19,0	0,44
«Частые»	17	47,2	23	54,8	0,51
«Очень частые»	4	11,1	7	16,7	0,48

Корреляционный анализ выявил прямую взаимосвязь частоты приступов со значением ликворокраниального индекса ( $R=0,32$ ,  $p=0,0043$ ) и, в меньшей степени, с окружностью головы ( $R=0,11$ ,  $p=0,037$ ).

Во время беседы с врачом 5 пациентов (13,9%) группы I и 8 пациентов (19%) группы II смогли выделить факторы, которые, по их мнению, могли или могут спровоцировать у них эпилептические приступы. Из этих 13 человек начало заболевания после воздействия провоцирующего фактора отметили 5 пациентов (38,5%): трое обозначили повышение температуры тела на фоне инфекционного заболевания до 39,5-41°C, на фоне которой появились приступы, как пусковой фактор дебюта заболевания: еще двое пациентов назвали употребление избыточного количества алкоголя на фоне эмоционального стресса в качестве триггерного фактора при отсутствии у них алкогольной зависимости.

Провокаторы приступов во время активной фазы заболевания смогли назвать 10 респондентов (76,9%): двое пациентов указали на нарушение приема антиэпилептических препаратов, двое – на нарушение сна, двое (женщины) на изменение гормонального фона перед менструациями и во время беременности, один пациент – громкую музыку и яркий мелькающий свет, один – чрезмерную

физическую нагрузку, один – стрессовые ситуации, требующие напряженной мыслительной деятельности и один – горячую воду (в том числе, посещение бани). Таким образом, провокаторы приступов у пациентов с неизвестной эпилепсией выявляются в каждом шестом случае.

Приступы с фокальным началом регистрировались у 30,6% пациентов I группы и 28,6% - II группы ( $p=0,88$ ), билатеральные приступы – у 36,1 и 31% ( $p=0,63$ ), смешанные – у 33,3 и 40,5% соответственно ( $p=0,52$ ). Таким образом, у большинства пациентов группы I отмечались билатеральные приступы, а у пациентов группы II они носили смешанный характер.

При электроэнцефалографическом исследовании у 74 (94,9%) пациентов обнаружены диффузные изменения биоэлектрической активности, представленные дезорганизацией альфа-ритма. Эпилептиформные изменения на электроэнцефалограмме регистрировали у 35 (44,8%) обследуемых, под действием функциональных нагрузок – у 39 (50%). Диффузная эпилептиформная активность в форме спайк-волновых комплексов и разрядов острая-медленная волна установлена у 10 пациентов (12,8%). Региональная эпилептиформная активность в виде комплексов спайк-волна, острая-медленная волна, одиночных спайков, острых волн и их группирование верифицировалась у 15 пациентов (19,2%). Региональное замедление основной биоэлектрической активности до тета-ритма отмечалось у 21 пациента (26,9%) и в одном случае – до дельта-ритма. Лишь у 4 (5,1%) пациентов не было зарегистрировано пароксизмальных изменений биоэлектрической активности головного мозга. Все эти пациенты страдали редкими эпилептическими приступами.

Таким образом, для молодых лиц с эпилепсией с низким ликворокраниальным индексом были характерны меньшая окружность головы (на 4,9%,  $p=0,028$ ), более ранний дебют заболевания (на 18%,  $p=0,039\%$ ), выявление провокаторов приступов в каждом пятом случае, склонность к частым приступам, преобладание смешанных приступов по сравнению с пациентами с нормальным ликворокраниальным индексом. Результаты

исследований на магнитно-резонансном томографе и данные электроэнцефалографии демонстрировали неспецифичные структурно-морфологические и биоэлектрические изменения головного мозга, характерные для большинства пациентов с эпилепсией, в 100% случаев у пациентов с клиническими проявлениями краниocereбральной диспропорции.

### **3.3. Нейропсихологический статус пациентов с эпилепсией с клиническими проявлениями краниocereбральной диспропорции**

При первичном осмотре были проанализированы жалобы пациентов. Отмечено, что на наличие приступов жаловались 100% пациентов (рисунок 3). Среди неспецифических жалоб на первом месте стояло снижение памяти, которое во II группе беспокоило пациентов на 3,8% чаще, чем в I ( $p=0,66$ ); на втором месте - утомляемость (на 2,9%,  $p=0,98$ ), на третьем – головная боль (на 7%,  $p=0,65$ ).

Анализ результатов Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA) показал, что выраженность когнитивных расстройств по сумме баллов у пациентов с эпилепсией отличается от других пациентов в зависимости от ликворокраниального индекса ( $R=0,35$ ,  $p=0,0067$ ) (рисунок 4) и длительности заболевания ( $R=0,31$ ,  $p=0,0032$ ).



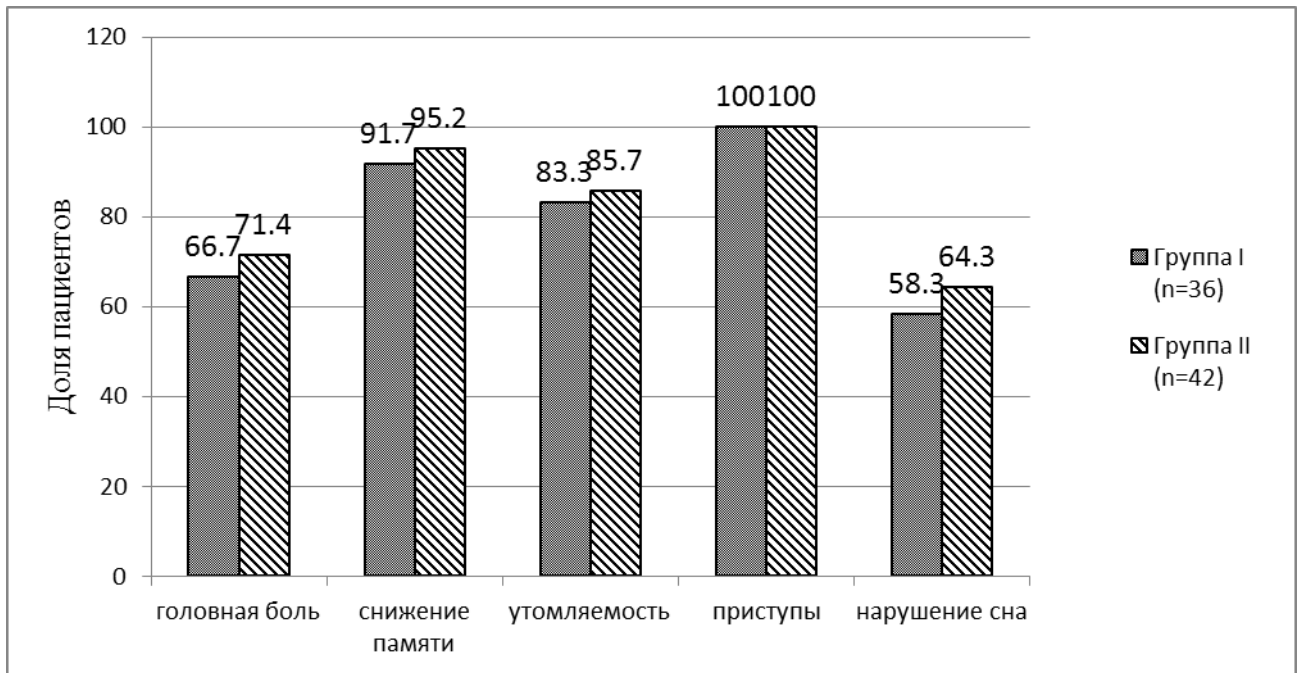


Рисунок 3 – Жалобы пациентов с эпилепсией в зависимости от величины ликворокраниального индекса

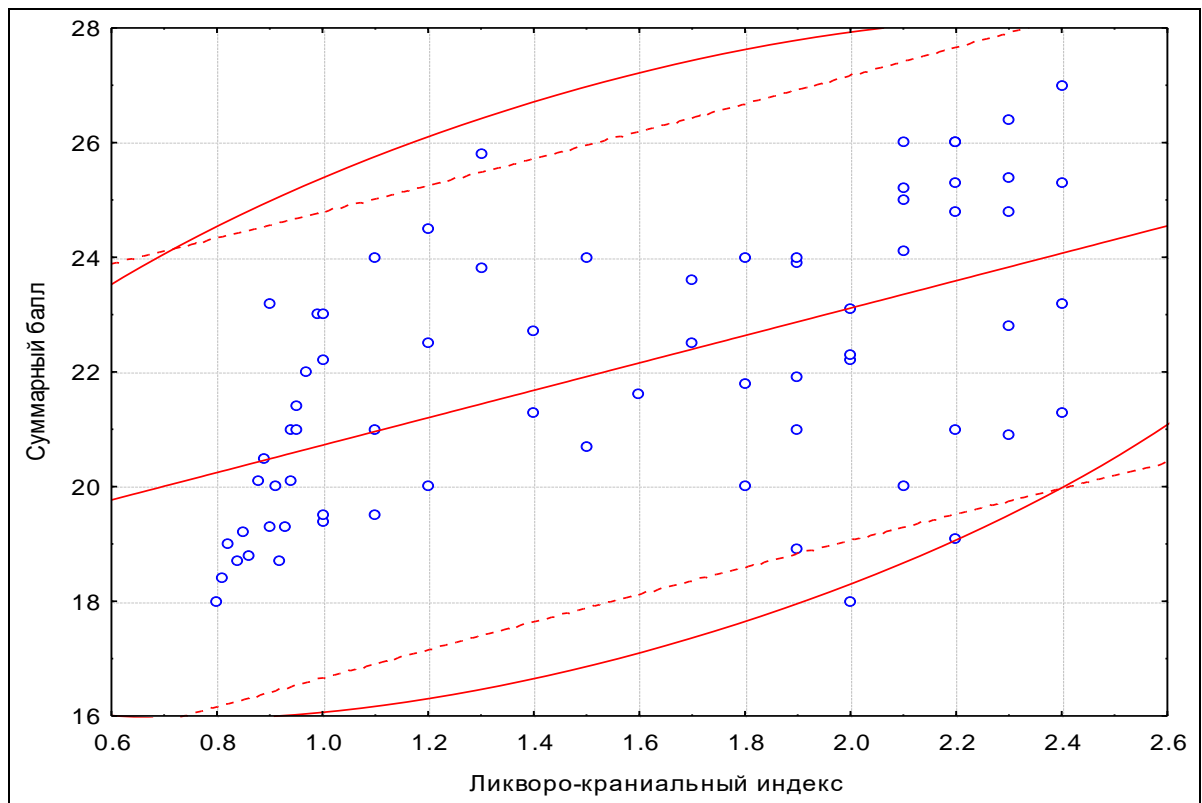


Рисунок 4 – Корреляционная связь значений ликворокраниального индекса и суммарного балла по Монреальской шкале у пациентов с эпилепсией

Согласно данным оценки по Монреальской шкале, среднее значение теста у пациентов с нормальным ликворокраниальным индексом и длительностью заболевания менее года составило  $26,2 \pm 3,1$  балла, что соответствует уровню здоровых людей, с увеличением продолжительности заболевания среднее значение теста снижается на 21% ( $p=0,0043$ ) (таблица 11).

У пациентов с низким ликворокраниальным индексом и длительностью заболевания менее года среднее значение теста было на 6,5% ниже ( $p=0,064$ ), а при более длительном заболевании эта разница составляла 12,5% ( $p=0,047$ ). Средний балл по Монреальской шкале у пациентов с частыми генерализованными приступами не превышал 19, у пациентов с редкими фокальными приступами варьировал от 25 до 29 баллов.

Более детальный анализ результатов теста позволил выделить основные когнитивные нарушения у больных с эпилепсией. Все опрошенные были ориентированы в месте, 17% пациентов ошибались в назывании даты и/или дня недели. Нарушение зрительно-конструктивных и исполнительских навыков выявлялось у 37,2% пациентов, в ряде случаев был нарушен конструктивный праксис, выявляемый рисованием геометрических фигур по эталону. Кроме того, у этой категории лиц были выявлены нарушения запоминания, произвольной памяти в ее слуховой модальности и долговременной памяти (51,3%).

У пациентов с низким ликворокраниальным индексом регистрировалось резкое снижение количества воспроизводимых слов, отмечался более выраженный дефицит внимания при счете в уме и обратном счете. У пациентов с частыми эпилептическими приступами и длительным течением заболевания грубо нарушалось абстрактное мышление, выявлялась деменция умеренной степени выраженности.

Т а б л и ц а 11 – Результаты тестирования пациентов с признаками краниocereбральной диспропорции по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (среднее количество баллов по каждому показателю) ( $M \pm \sigma$ )

Показатель	Максимальный балл	Подгруппа I <sub>1</sub> (n=12)	Подгруппа I <sub>2</sub> (n=12)	Подгруппа I <sub>3</sub> (n=12)	Подгруппа II <sub>1</sub> (n=14)	Подгруппа II <sub>2</sub> (n=16)	Подгруппа II <sub>3</sub> (n=12)
Черчение ломанной линии	1	0,92±0,13	0,75±0,06	0,58±0,04	0,86±0,12	0,69±0,1	0,5±0,08
Оптико-пространственная деятельность (куб)	1	0,92±0,14	0,83±0,11	0,67±0,05	0,86±0,12	0,75±0,09	0,58±0,03
Оптико-пространственная деятельность (часы)	3	2,5±0,5	2,25±0,75	2,0±1,0	2,4±0,6	2,1±0,9	1,7±0,9
Называние	3	3	3	2,8±0,2	3	2,9±0,1	2,7±0,3
Внимание	2	2	1,8±0,2	1,5±0,5	1,9±0,1	1,6±0,4	1,25±0,5
Реакция	4	3,25±0,5	2,7±1,1	2,2±1,4	3,1±0,8	2,4±1,2	1,8±1,2
Повторение предложений	2	1,7±0,3	1,3±0,5	1,1±0,6	1,5±0,4	1,4±0,5	0,9±0,4
Скорость	1	0,8±0,2	0,75±0,2	0,58±0,3	0,79±0,2	0,63±0,3	0,42±0,4
Абстрактное мышление	2	1,75±0,25	1,58±0,31	1,25±0,54	1,64±0,25	1,5±0,4	1,17±0,51
Отсроченное воспроизведение	5	3,8±0,7	3,42±0,9	3±1,1	3,14±0,8	2,69±1,3	2,5±1,4
Ориентировка	6	5,5±0,5	5,25±0,75	4,92±0,6	5,36±0,6	5,0±0,4	4,75±0,6
Среднее количество баллов	30	26,2±3,1	23,7±2,7	20,7±1,8	24,5±2,3	21,75±2,1	18,1±1,5
Примечание: статистически значимых различий между подгруппами I и II не обнаружено							

Через два года наблюдения отмечалось некоторое снижение суммарного показателя баллов по Монреальской шкале, однако статистически значимыми эти отличия были только в группе с низким ликворокраниальным индексом, длительным течением заболевания и билатеральными приступами (рисунок 5).

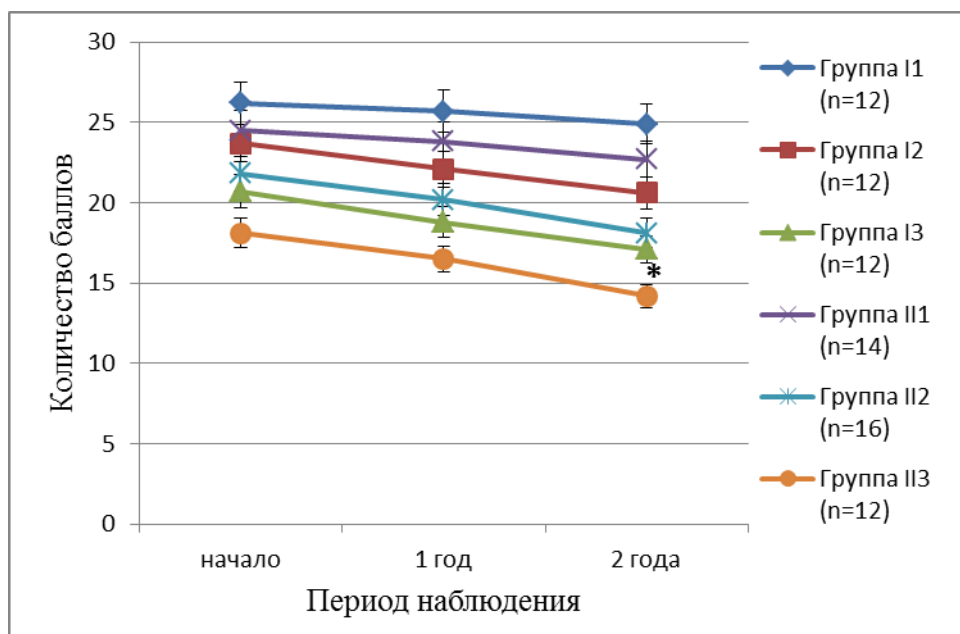


Рисунок 5 – Среднее количество баллов по Монреальской шкале у пациентов с эпилепсией на протяжении 2 лет наблюдения. \* - наличие статистически значимых различий по сравнению с тестированием во время начала наблюдения ( $p < 0,05$ )

Так, у пациентов с нормальным ликворокраниальным индексом и длительностью заболевания менее года суммарный балл за 2 года наблюдения снизился на 5% ( $p=0,96$ ), с длительностью заболевания 1-5 лет – на 13,1% ( $p=0,078$ ), с длительностью заболевания более 5 лет – на 17,4% ( $p=0,052$ ). У пациентов с низким ликворокраниальным индексом и длительностью заболевания менее года суммарный балл за 2 года наблюдения снизился на 7,3% ( $p=0,81$ ) и был на 8,8% ниже ( $p=0,64$ ), чем в подгруппе I<sub>1</sub>; с длительностью заболевания 1-5 лет – на 17% ( $p=0,059$ ) и был на 12,1% ниже ( $p=0,45$ ), чем в подгруппе I<sub>2</sub>; с длительностью заболевания более 5 лет – на 21,5% ( $p=0,044$ ) и был на 17% ниже ( $p=0,058$ ), чем в подгруппе I<sub>3</sub>.

При оценке по шкале MMSE большинство пациентов обеих групп набрали 28-30 баллов (39,7%), случаев тяжелой деменции в нашем исследовании не отмечалось, случаи деменции умеренной степени были единичными (таблица 12).

Т а б л и ц а 12 – Уровень когнитивных нарушений у пациентов с эпилепсией и признаками краниocereбральной диспропорции при оценке по MMSE в зависимости от величины ликворокраниального индекса

Уровень когнитивных функций	Группа I (n=36)		Группа II (n=42)		<i>p</i>
	абс	%	абс	%	
Нет нарушений	15	41,7	16	38,1	0,75
Преддементные	13	36,1	15	35,7	0,97
Деменция легкой степени	6	16,7	7	16,7	0,76
Деменция умеренной степени	2	5,6	4	9,5	0,68
Тяжелая деменция	0	0	0	0	
Средний балл	27,5±3,5		25,7±4,2		0,59

Средний суммарный балл в группе II был на 6,5% ниже, чем в группе I ( $p=0,59$ ), однако статистически значимых отличий по доле пациентов с когнитивными нарушениями различной степени выраженности между группами не выявлялось. Так же, как и при оценке по Монреальской шкале, установлена тенденция к усугублению когнитивных нарушений у пациентов с длительным течением заболевания ( $R=-0,15$ ,  $p=0,023$ ) и частыми приступами ( $R=-0,13$ ,  $p=0,041$ ). При тестировании через 1 и 2 года наблюдений статистически значимого нарастания когнитивных дисфункций не наблюдалось.

Для более детального исследования кратковременной памяти использовали дополнительные методики тестирования. Результаты исследования слухоречевой памяти по А.Р. Лурии с отсроченным воспроизведением показали, что большинство пациентов с эпилепсией могли вспомнить 3-4 слова из 10 названных, что свидетельствует о низком уровне запоминания. Пациенты с длительностью заболевания менее года, нормальным ликворокраниальным индексом и редкими фокальными приступами воспроизводили до 5 слов, пациенты с низким ликворокраниальным индексом, длительностью заболевания более 5 лет и частыми билатеральными приступами вспоминали лишь 1-2 слова.

Исследование слухоречевой памяти при воспроизведении числовых рядов в прямом и обратном порядке (из теста Векслера) показало, что наибольшее затруднение у пациентов вызывает воспроизведение в обратном порядке. Так, повторить числовой ряд в прямом порядке смогли 83,3% пациентов I группы и 76,2% пациентов II группы ( $p=0,58$ ), в обратном порядке – 63,9 и 54,8% - соответственно ( $p=0,41$ ). Необходимо отметить, что воспроизвести числовой ряд в прямом порядке было сложнее пациентам с височной локализацией эпилепсии, а в обратном порядке – пациента с лобной локализацией.

При исследовании кратковременной зрительной памяти с помощью теста на воспроизведение двузначных чисел среднее значение у пациентов I группы составило 6 чисел (от 4 до 8 чисел), у пациентов II группы – 4 числа (от 2 до 7 чисел).

В целом, нарушения памяти различной степени регистрировались у 41,7% пациентов группы I и 52,4% группы II ( $p=0,34$ ). При повторном тестировании через 1 и 2 года наблюдений отмечалось небольшое снижение показателей, характеризующих способности к запоминанию, и увеличение доли пациентов с нарушением памяти (рисунок 6).

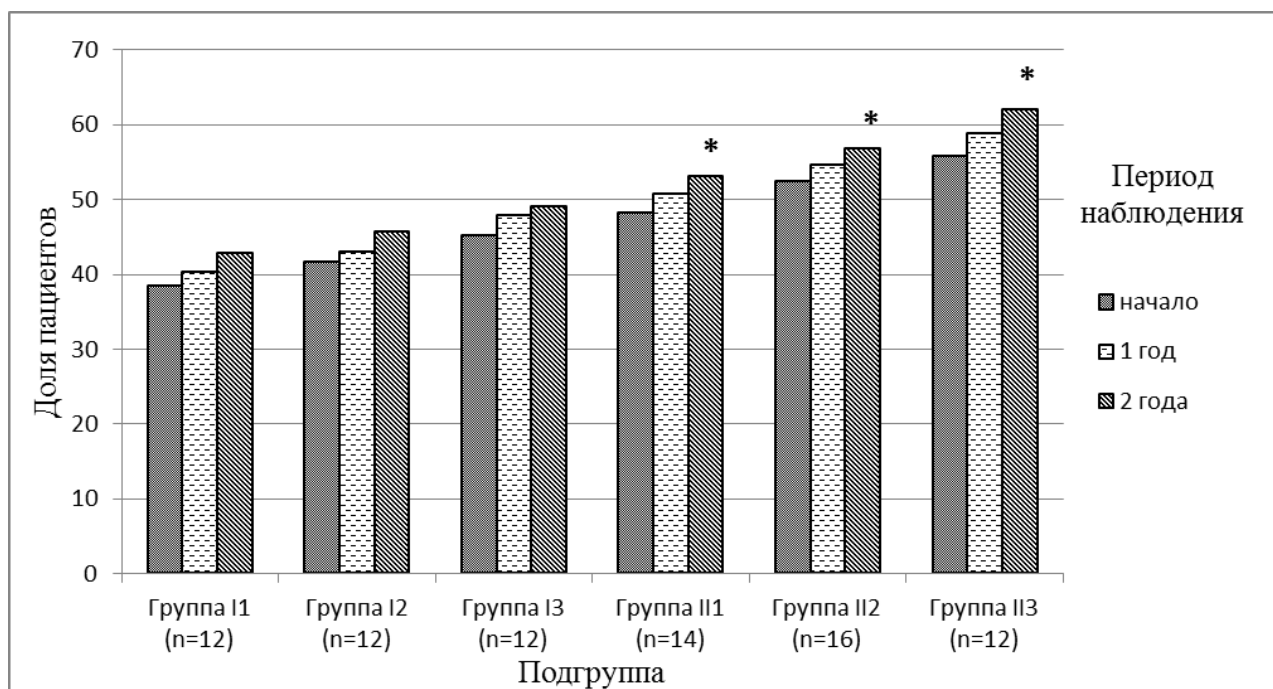


Рисунок 6 – Доля пациентов с нарушениями памяти на фоне эпилепсии на протяжении 2 лет наблюдения. \* - наличие статистически значимых различий по сравнению с аналогичными подгруппами группы I ( $p < 0,05$ )

Так, среди пациентов с нормальным ликворокраниальным индексом и длительностью заболевания менее года доля пациентов с нарушениями памяти за 2 года наблюдения возросла на 11,4% ( $p=0,23$ ), с длительностью заболевания 1-5 лет – на 9,8% ( $p=0,67$ ), с длительностью заболевания более 5 лет – на 8,6% ( $p=0,72$ ). Среди пациентов с низким ликворокраниальным индексом и длительностью заболевания менее года доля пациентов с нарушениями памяти за 2 года наблюдения возросла на 9,9% ( $p=0,65$ ) и была на 23,8% выше ( $p=0,041$ ), чем в подгруппе I<sub>1</sub>; с длительностью заболевания 1-5 лет – на 8,6% ( $p=0,59$ ) и была на 24,2% выше ( $p=0,038$ ), чем в подгруппе I<sub>2</sub>; с длительностью заболевания более 5 лет – на 11,1% ( $p=0,44$ ) и была на 26,3% выше ( $p=0,027$ ), чем в подгруппе I<sub>3</sub>.

Для оценки внимания в нашем диссертационном исследовании применялся тест Шульте. Установлено, что для пациентов с эпилепсией типично замедленное, но правильное выполнение теста. Ошибки в порядке чисел отмечались только у 2 (4,8%) пациентов группы II. Отмечено, что

эффективность работы в группе пациентов II была на 17,2% выше (согласно методологии исследования, описанной в главе 2, у пациентов группы II уходило больше времени на работу с таблицей!) (таблица 13), что подтверждается и данными корреляционного анализа о наличии связи средней степени между значением ликворокраниального индекса и средним временем работы с таблицами ( $R=0,26$ ,  $p=0,0043$ ).

Т а б л и ц а 13 – Основные показатели теста Шульте у пациентов с эпилепсией и признаками краниocereбральной диспропорции в зависимости от значений ликворокраниального индекса ( $M \pm \sigma$ )

Показатель	Группа I (n=36)	Группа II (n=42)	<i>p</i>
Эффективность работы, сек	87±5	102±7	0,048
Степень вработываемости	1,0±0,2	1,2±0,3	0,034
Психическая устойчивость	1±0,1	1,1±0,2	0,45

Степень вработываемости также была выше в группе II на 20% ( $p=0,034$ ), что свидетельствует о том, что пациентам с низким ликворокраниальным индексом требуется больше времени для подготовки к основной работе.

Большинство пациентов обладало хорошей психической устойчивостью к выполнению задания, однако, у пациентов с височной локализацией эпилептического фокуса отмечалась большая тенденция к истощаемости по сравнению с другими локализациями, при этом истощаемость имела гипостенический вариант (рисунок 7).



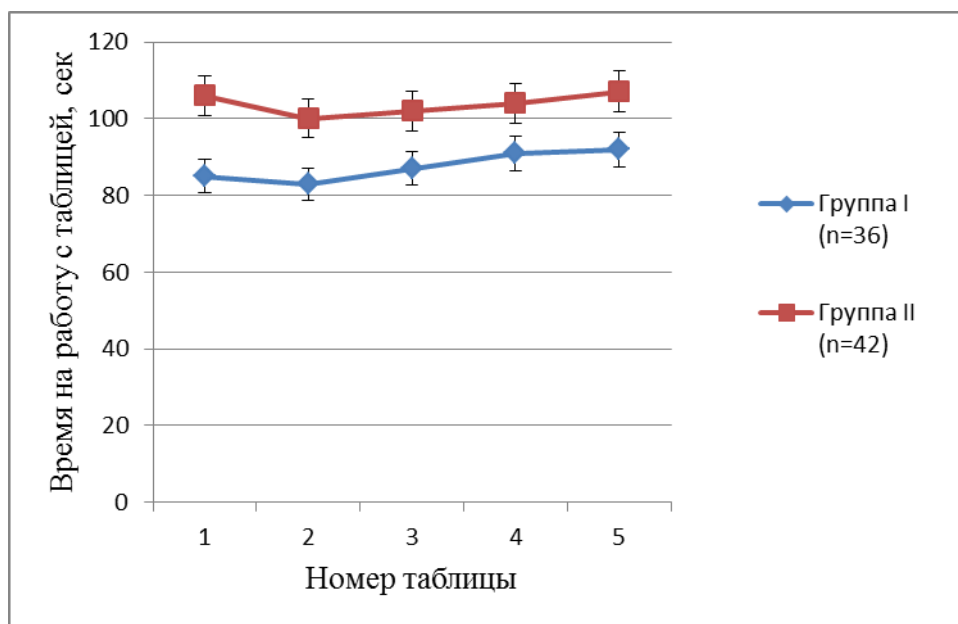


Рисунок 7 – «Кривая истощаемости» по результатам теста Шульте, проведенного у пациентов с эпилепсией в день включения в исследования

По результатам теста Шульте можно сделать вывод, что у большинства пациентов обеих групп (65,7%) внимание характеризовалось как устойчивое, в три раза меньше пациентов имели истощаемое внимание (21,6%) (рисунок 8). При этом в группе со сниженным ликворокраниальным индексом пациентов с устойчивым вниманием было на 10,9% меньше ( $p=0,76$ ), а с неустойчивым и истощаемым – на 28,8 ( $p=0,041$ ) и 22,7% ( $p=0,049$ ) соответственно больше, чем в группе пациентов с нормальным ликворокраниальным индексом.

В целом, нарушения внимания регистрировались у 30,5% пациентов группы I и у 38,1% пациентов группы II ( $p=0,49$ ). Через 1 и 2 года наблюдения отмечалось замедление скорости работы с таблицами Шульте, однако эти различия не были статистически значимы (рисунок 9).

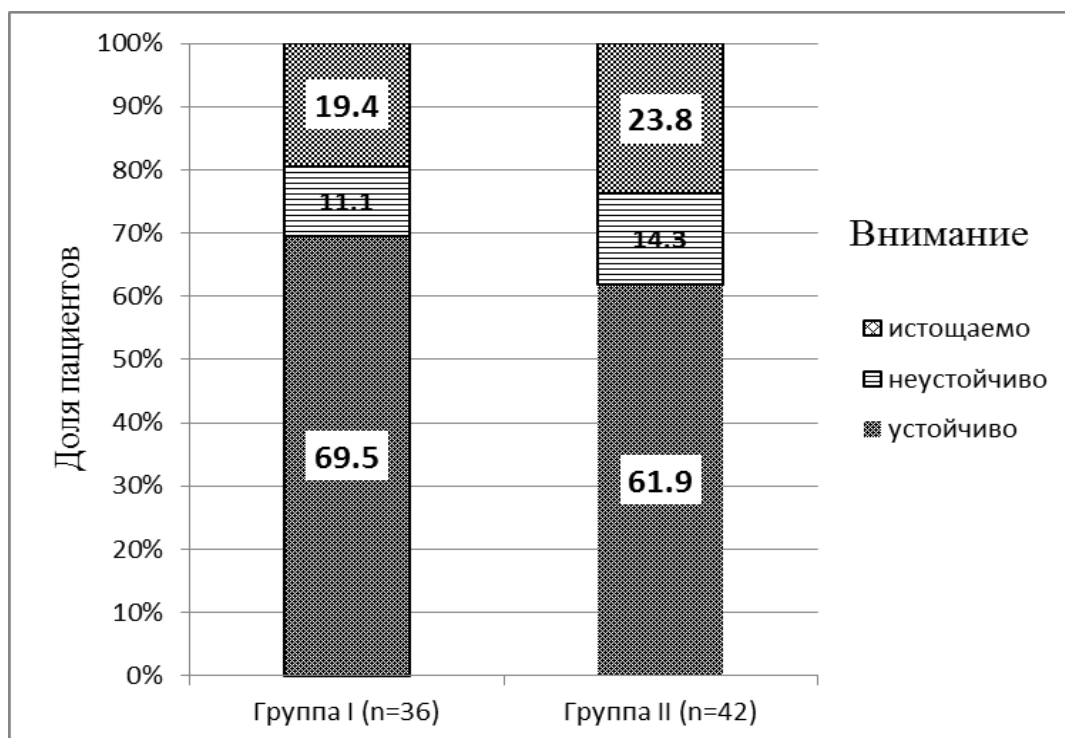


Рисунок 8 – Характеристика внимания пациентов с эпилепсией с нормальным и сниженным ликворокраниальным индексом

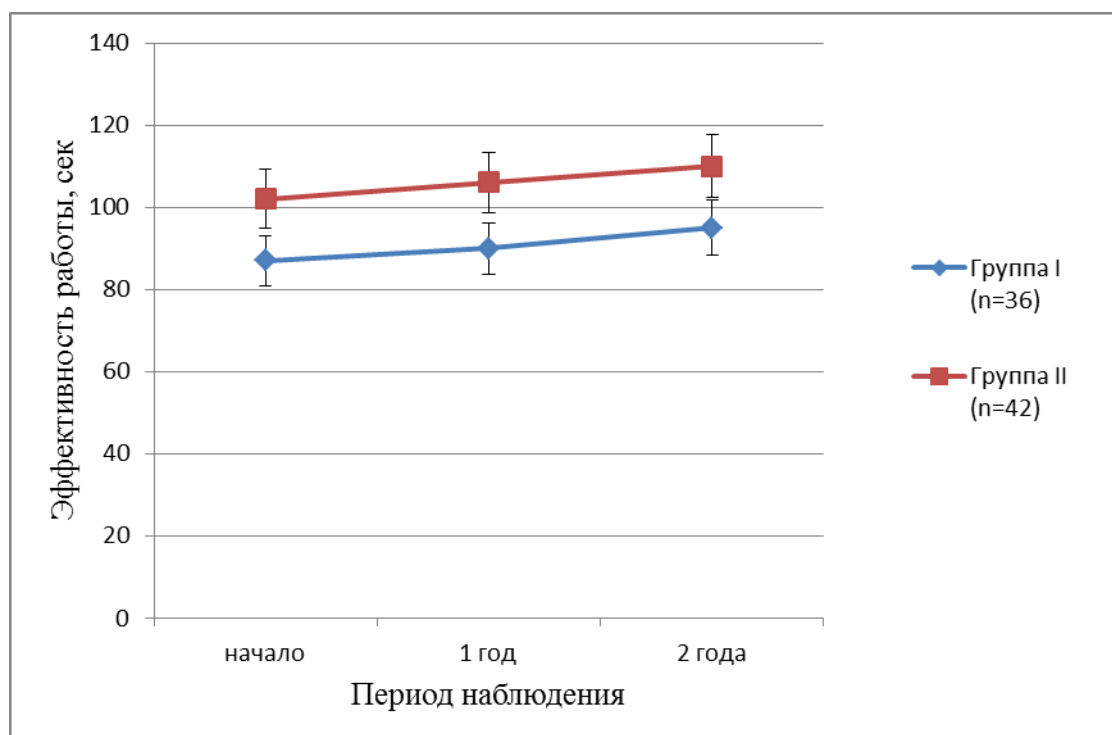


Рисунок 9 – Эффективность работы с таблицами Шульте у пациентов на протяжении 2 лет наблюдения

Так, у пациентов с нормальным ликворокраниальным индексом эффективность работы за 2 года наблюдения увеличилась на 9,2% ( $p=0,65$ ), у пациентов с низким ликворокраниальным индексом – на 7,8% ( $p=0,83$ ) и была на 15,6% выше ( $p=0,058$ ), чем в группе I. Степень вработываемости и психическая устойчивость оставались относительно стабильными.

Таким образом, при нейропсихологическом тестировании выявлены различия в когнитивных функциях у пациентов с эпилепсией в зависимости от значения ликворокраниального индекса, локализации эпилептического фокуса и длительности течения заболевания. Для большинства пациентов была характерна инертность, вязкость, замедленное выполнение заданий при наличии небольшого количества ошибок, детализированность и обстоятельность мышления, расстройства целенаправленности в форме сугубо-конкретного и конкретного мышления.

Установлено, что у пациентов с низким ликворокраниальным индексом более выражен когнитивный дефицит по сравнению с пациентами с нормальным ликворокраниальным индексом при условии одинаковой продолжительности течения заболевания. Патопсихологический дефицит проявлялся субъективизмом, снижением уровня обобщений, затруднением в выделении сущностного и использования абстрактных понятий. Подобные нарушения в совокупности с нарушениями памяти, как кратковременной, так и долговременной, могут приводить к качественному ухудшению когнитивной деятельности, что впоследствии проявляется обеднением мышления и речи по содержанию.

Установлено, что у пациентов с низким ликворокраниальным индексом отмечалось более тяжелое течение эпилепсии, о чем свидетельствуют высокая частота приступов и преобладание смешанных приступов. При тестировании памяти и когнитивных функций было установлено, что у пациентов с низким ликворокраниальным индексом регистрировалось резкое снижение количества воспроизводимых слов, отмечался более выраженный дефицит внимания при счете в уме и обратном счете. У пациентов с частыми приступами и

длительным течением заболевания грубо нарушалось абстрактное мышление, выявлялась деменция умеренной степени выраженности. За период наблюдения в течение 2 лет у пациентов с ликворокраниальным индексом наблюдалось более значительное снижение показателей, характеризующих интеллектуально-мнестические и когнитивные способности.

### **3.4. Качество жизни у пациентов с эпилепсией в зависимости от ликворокраниального индекса**

Качество жизни пациентов исследуемых групп изучали с помощью опросника QOLIE-31. Результаты показали, что по большинству параметров пациенты расценивают свое качество жизни как удовлетворительное (среднее), ни по одному из параметров не было выставлено оценки «очень плохое» или «очень хорошее» качество жизни (таблица 14).

Наибольшее количество баллов пациентами было выставлено по таким подшкалам как «Боязнь приступов», «Энергичность/усталость», «Влияние противоэпилептических препаратов», наименьшее количество баллов – «общее качество жизни» и «социальное функционирование». У пациентов с низким ликворокраниальным индексом показатели по подшкалам были меньше и суммарный балл был на 5,8% ниже, чем у пациентов с нормальным ликворокраниальным индексом ( $p=0,049$ ). В целом, общий анализ результатов тестирования показал, что 27,8% пациентов I группы и 35,8% пациентов II группы ( $p=0,45$ ) оценивают свое качество жизни как низкое, 66,6 и 64,2% соответственно ( $p=0,82$ ) – как среднее и 5,6% пациентов I группы – как хорошее.

Т а б л и ц а 14 – Результаты тестирования пациентов с признаками краниocereбральной диспропорции с помощью опросника QOLIE-31 (баллы) ( $M \pm \sigma$ )

Подшкала	Группа I (n=36)	Группа II (n=42)	<i>p</i>
Боязнь приступов	46,5±5,2	42,8±6,3	0,049
Общее качество жизни	37,1±6,1	33,7±5,9	0,047
Эмоциональное благополучие	42,5±7,3	39,2±7,5	0,051
Энергичность/усталость	45,6±6,8	42,4±6,6	0,058
Когнитивное функционирование	42,1±4,9	39,2±6,2	0,061
Влияние противосудорожных препаратов	53,5±7,8	51,3±7,4	0,078
Социальное функционирование	39,4±3,4	37,5±5,1	0,053
Суммарный балл	43,3±5,4	40,8±6,2	0,049

В большинстве случаев женщины оценивали свое качество жизни по сравнению с мужчинами более низкими баллами, однако статистически значимо ниже ( $p < 0,05$ ) они оценивали только физическую сферу. Суммарный показатель качества жизни был также ниже у пациентов до 25 и старше 40 лет, что может быть обусловлено тем, что пациенты в возрасте 25-40 лет в большинстве случаев имели образование, стабильную работу и семью при относительно недолгом течении заболевания. Пациенты старше 40 лет статистически значимо ниже ( $p < 0,05$ ) оценивали функционирование в физической сфере и сфере социальных отношений и в целом свой уровень независимости. Как было показано в главе 3.2. длительное течение заболевания приводило к развитию когнитивных нарушений, которые также оказывали влияние на качество жизни опрошенных.

По литературным данным, вероятность вступления в брак у пациентов с эпилепсией по сравнению со здоровыми людьми ниже, что обозначается таким термином как «страх перед поиском супруга». Однако социальная адаптация у пациентов, состоящих в браке, выше, чем у одиноких. По данным нашего исследования, 55,6% пациентов группы I и 61,9% пациентов группы II ( $p=0,57$ ) не состояли в браке. Опрошенные обосновали данный факт страхом иметь семью, в том числе возможной реакцией супруга (супруги) на эпилептический приступ, боязнью передать заболевание по наследству детям. Соответственно в браке (зарегистрированном и незарегистрированном) состояли 44,4% пациентов I группы и 38,1% II группы. При характеристике микроклимата в семье в 47,5% случаев пациенты обозначили отношения как доброжелательные, 38,9% – как конфликтные и неустойчивые, 13,6% - как холодные и формальные. Необходимо отметить, что 33,3% пациентов, состоящих в браке, не имели детей, несмотря на детородный возраст. Таким образом, подавляющее большинство респондентов не имели собственной семьи, которая является неотъемлемой частью социального функционирования и влияет на качество жизни. Однако 98,7% пациентов имели других родственников (родители, братья, сестры и т.д.), а, как известно, благополучные внутрисемейные отношения способствуют адаптации пациента с эпилепсией в обществе. С целью исследования социальной поддержки мы попросили оценить пациентов их взаимоотношения с родственниками. 33,3% пациентов группы I и 31% пациентов группы II обозначили их как хорошие, 27,8 и 26,2% соответственно – как напряженные и конфликтные, 33,3% и 38,1% - как неустойчивые, 5,6 и 4,8% - как нейтральные. Несмотря на это, 70,5% пациентов, в целом, удовлетворены взаимоотношениями с родственниками, что можно объяснить личностными особенностями пациентов с эпилепсией. К тому же, неустойчивые, конфликтные отношения с родственниками не только отрицательно влияют на качество жизни пациентов, но и негативно отражаются на течении заболевания, усугубляя его за счет учащения эпилептических приступов на фоне стресса.

Широтой круга общения были удовлетворены 69,2% пациентов, что может быть связано с характерной для пациентов с эпилепсией замкнутостью, сниженной потребностью в общении. 19,4% пациентов группы I и 21,4% пациентов группы II назвали свои отношения с окружающими хорошими, 25 и 28,6% - были недовольны общением с окружающими, но могли сдерживать себя, 8,3 и 11,9% испытывали раздражительность при общении; лишь 47,2% пациентов группы I и 38,1% пациентов группы II ( $p=0,42$ ) были спокойны с окружающими.

С помощью корреляционного анализа установлено, что на качество жизни также влияют: величина ликворокраниального индекса ( $R=0,25$ ,  $p=0,046$ ) (рисунок 10), длительность заболевания ( $R=-0,37$ ,  $p=0,0025$ ), частота приступов ( $R=-0,28$ ,  $p=0,0079$ ).

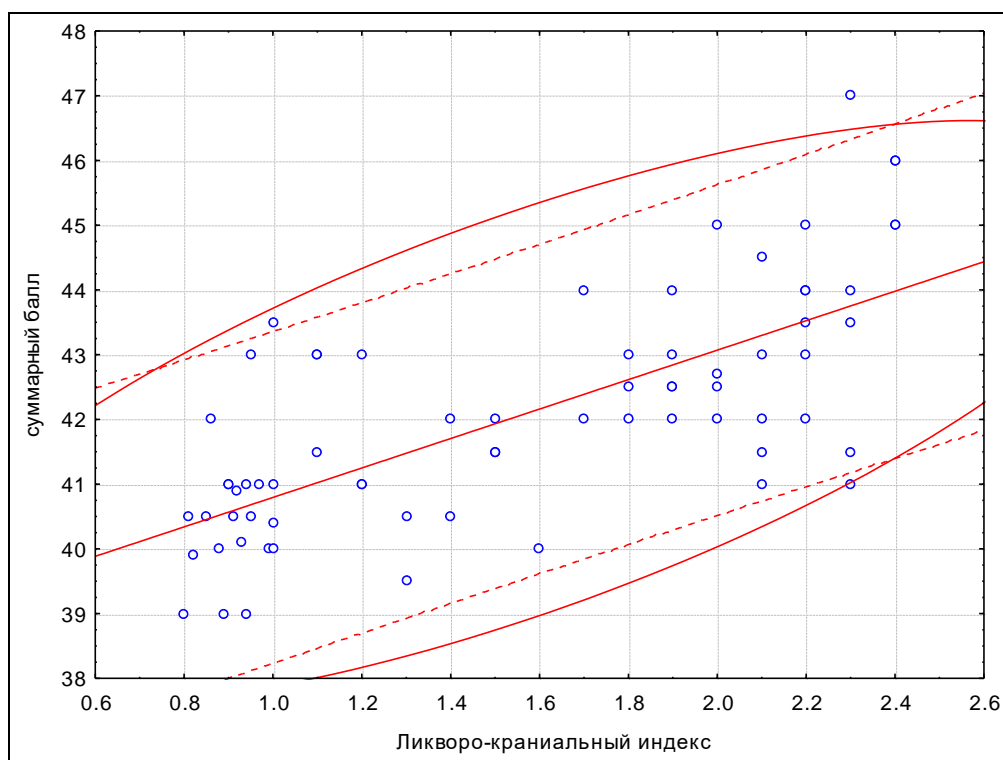


Рисунок 10 – Корреляционная связь значения ликворокраниального индекса и суммарного балла по опроснику QOLIE-31 у пациентов с эпилепсией

Тестирование пациентов по опроснику QOLIE-31 через 1 и 2 года наблюдения показало, что в целом показатели качества жизни остаются

относительно стабильными (рисунок 11). Тенденция к снижению суммарного балла отмечалась в группе II и, вероятно, была обусловлена более тяжелым течением заболевания. Так, у пациентов с нормальным ликворокраниальным индексом суммарный балл за 2 года наблюдения снизился на 2,8% ( $p=0,94$ ), у пациентов с низким ликворокраниальным индексом – на 5,6% ( $p=0,78$ ) и был на 8,6% ниже ( $p=0,58$ ), чем в группе I.

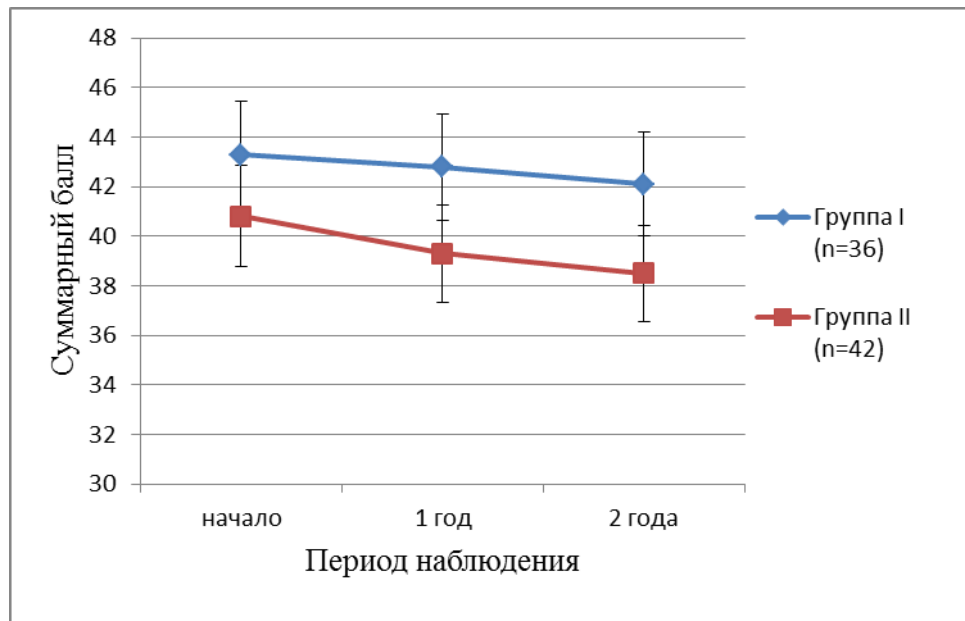


Рисунок 11 – Суммарный балл оценки качества жизни по опроснику QOLIE-31 у пациентов с эпилепсией и признаками краниоцеребральной диспропорции на протяжении 2 лет наблюдения

Таким образом, у пациентов с эпилепсией проблема оценки качества жизни связана не только с клиническими симптомами болезни, но и с субъективным восприятием болезни, с необходимостью постоянного приема лекарств, с отношением окружающих к больному и болезни и ограничением активности в социальной сфере.

В нашем исследовании более половины респондентов в независимости от особенностей течения заболевания отмечали относительную сохранность способности к выполнению повседневных дел, работоспособности, активности и подвижности, однако испытывали дискомфорт от тревожного ожидания припадков, особенно в общественных местах, невозможности расслабиться,



позитивно проводить досуг. Повышала качество жизни удовлетворенность межличностными отношениями в семье и ближайшем окружении пациентов, а ухудшали высокая утомляемость, физический дискомфорт, нарушения сна, недостаточное количество положительных и избыток отрицательных эмоций.

Известно, что для пациентов с эпилепсией характерен довольно высокий уровень депрессии и тревоги, что может быть обусловлено, во-первых, субъективной реакцией пациента на заболевание, а, во-вторых, дисфункцией эмоциогенных зон при эпилепсии. Для оценки депрессии в нашем исследовании использовался опросник Бека (таблица 15).

Установлено, что депрессивные расстройства были более характерны для пациентов с низким ликворокраниальным индексом ( $R=-0,18$ ,  $p=0,047$ ) (рисунок 12), с височной и лобной локализацией эпилептического фокуса ( $G=0,35$ ,  $p=0,0074$ ), для пациентов женского пола ( $G=0,27$ ,  $p=0,023$ ), в возрасте до 24 и более 37 лет ( $G=0,29$ ,  $p=0,035$ ), длительностью заболевания более 5 лет ( $R=0,32$ ,  $p=0,0091$ ) и частыми приступами ( $G=0,31$ ,  $p=0,0038$ ).

Т а б л и ц а 15 – Степень выраженности депрессивных расстройств у пациентов с эпилепсией и признаками краниocereбральной диспропорции в зависимости от значений ликворокраниального индекса (абсолютное количество пациентов и доля в группе) по шкале Бека

Уровень депрессии	Группа I (n=36)		Группа II (n=42)		<i>p</i>
	абс	%	абс	%	
Отсутствует	12	33,3	11	26,2	0,49
Легкая	13	36,1	12	28,6	0,48
Умеренная	6	16,7	13	31	0,14
Средней тяжести	5	13,9	5	11,9	0,94
Тяжелая	0	0	1	2,4	0,94
Средний балл	13,1±2,08		15,6±3,02		0,067

Тестирование по опроснику Бека через 1 и 2 года наблюдения показало, что у большинства пациентов усугубляется депрессивное состояние, однако эти различия не являются статистически значимыми (рисунок 13).

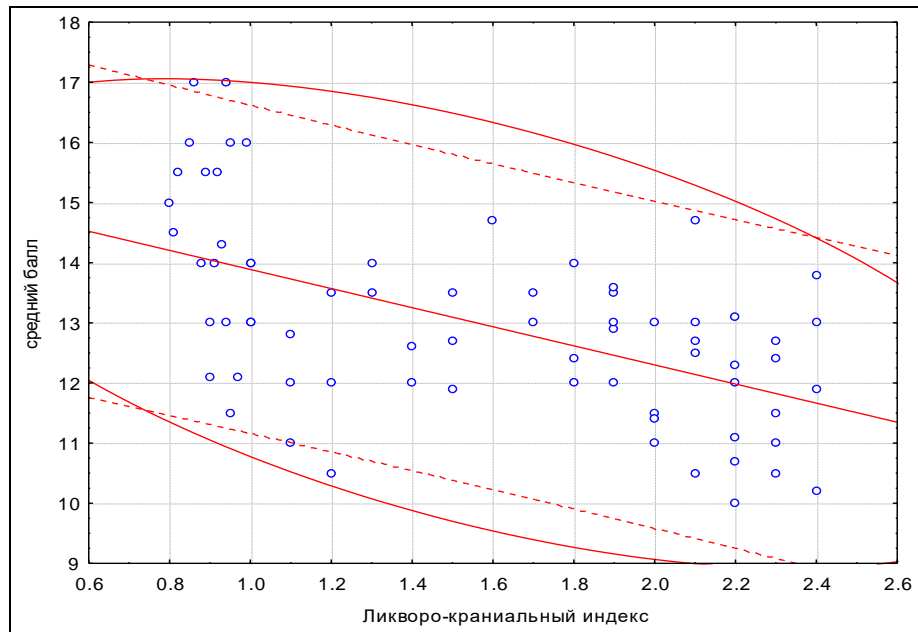


Рисунок 12 - Корреляционная связь значения ликворокраниального индекса и среднего балла по опроснику Бека у пациентов с эпилепсией

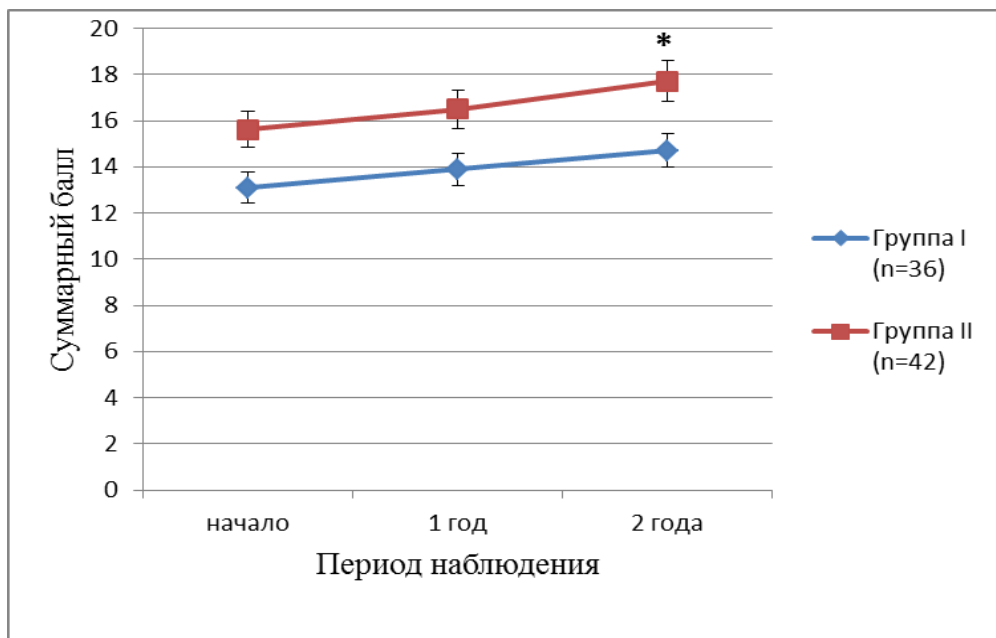


Рисунок 13 - Суммарный балл оценки депрессии по опроснику Бека у пациентов с эпилепсией на протяжении 2 лет наблюдения. \* - наличие статистически значимых различий между группами I и II ( $p < 0,05$ )

Так, у пациентов с нормальным ликворокраниальным индексом суммарный балл за 2 года наблюдения возрос на 12,2% ( $p=0,23$ ), у пациентов с низким ликворокраниальным индексом – на 13,5% ( $p=0,17$ ) и был на 20,4% выше ( $p=0,048$ ), чем в группе I.

Согласно результатам тестирования по международному опроснику по изучению депрессии (CES-D) симптомы депрессии выявлены более, чем у половины пациентов (60,3%), в том числе у 55,6% пациентов группы I и 64,3% пациентов группы II ( $p=0,25$ ) (таблица 16). У пациентов с низким ликворокраниальным индексом суммарный балл был на 26,5% выше, чем у пациентов с нормальным ликворокраниальным индексом ( $p=0,046$ ). Так же, как и при тестировании по опроснику Бека, более выраженные проявления депрессии имели пациенты с височной и лобной локализацией эпилептического фокуса ( $G=0,26$ ,  $p=0,0037$ ), с длительным течением заболевания ( $R=0,23$ ,  $p=0,0024$ ), однако гендерных различий по опроснику CES-D выявлено не было.

Т а б л и ц а 16 – Степень выраженности депрессивных расстройств у пациентов с эпилепсией и признаками краниocereбральной диспропорции в зависимости от значений ликворокраниального индекса (абсолютное количество пациентов и доля в группе) по опроснику CES-D

Уровень депрессии	Группа I (n=36)		Группа II (n=42)		<i>p</i>
	Абс	%	абс	%	
Отсутствует	16	48,5	15	35,8	0,43
Легкая	14	38,9	16	38,1	0,94
Средней тяжести	6	16,6	10	23,7	0,62
Тяжелая	0	0	1	2,4	0,94
Средний балл	20,4±7,3		25,8±6,1		0,046

Тестирование по опроснику CES-D через 1 и 2 года наблюдения показало, что у большинства пациентов депрессивное состояние нарастает, однако эти различия не являются статистически значимыми (рисунок 14).

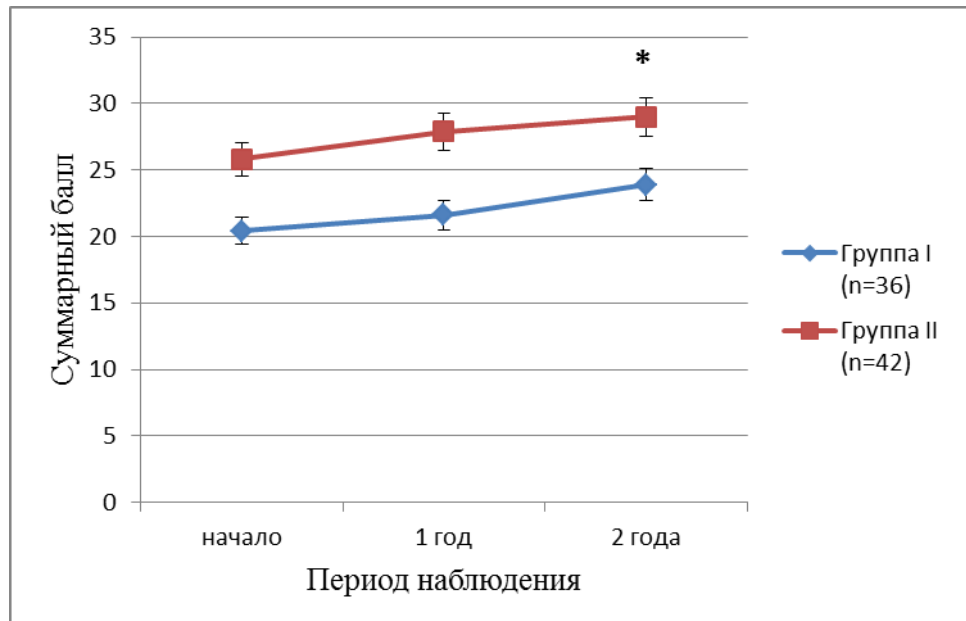


Рисунок 14 - Суммарный балл оценки депрессии по опроснику CES-D пациентов с эпилепсией на протяжении 2 лет наблюдения. \* - наличие статистически значимых различий между группами I и II ( $p < 0,05$ )

Так, у пациентов с нормальным ликворокраниальным индексом суммарный балл за 2 года наблюдения возрос на 17,2% ( $p=0,061$ ), у пациентов с низким ликворокраниальным индексом – на 12,4% ( $p=0,25$ ) и был на 21,3% выше ( $p=0,041$ ), чем в группе I.

Проявления тревожности оценивали с помощью личностной шкалы проявления тревоги (J.Taylor). Установлено, что у большинства пациентов группы I уровень тревоги классифицировался как средний с тенденцией к низкому, а у пациентов группы II – как средний с тенденцией к высокому (таблица 17).

В целом, уровень тревожности у пациентов с низким ликворокраниальным индексом был на 23,6% выше, чем у пациентов с ликворокраниальным индексом в пределах нормы. Необходимо отметить, что

при тестировании через 1 и 2 года наблюдения уровень тревоги в большей степени нарастал у пациентов с продолжительностью заболевания менее года, что может свидетельствовать о более высокой адаптации пациентов к своему состоянию при длительном течении заболевания.

Т а б л и ц а 17 – Степень выраженности тревоги у пациентов с эпилепсией и признаками краниocereбральной диспропорции в зависимости от значений ликворокраниального индекса (абсолютное количество пациентов и доля в группе) по личностной шкале проявлений тревоги в начале исследования

Уровень тревоги	Группа I (n=36)		Группа II (n=42)		<i>p</i>
	абс	%	абс	%	
Низкий	12	33,3	10	23,8	0,49
Средний с тенденцией к низкому	15	41,7	13	31	0,48
Средний с тенденцией к высокому	9	25	14	33,3	0,14
Высокий	0	0	4	9,5	0,94
Очень высокий	0	0	1	2,4	0,94
Средний балл	12,7±3,1		15,7±4,8		0,053

С помощью корреляционного анализа установлена взаимосвязь выраженности тревожно-депрессивных расстройств и частоты приступов ( $G=0,28$ ,  $p=0,027$ ), длительностью заболевания ( $G=0,47$ ,  $p=0,0042$ ), значением ликворокраниального индекса ( $G=0,16$ ,  $p=0,038$ ). Не выявлено корреляционной связи с возрастом пациентов, так как аффективные расстройства регистрировались как у молодых пациентов, так и людей более старшей возрастной группы.

При тестировании пациентов по шкале агрессии Юдовского (OASCL) результат оказался отрицательным в 65,4% случаев. Низкий уровень агрессии демонстрировали 30,6% пациентов группы I (суммарный балл  $1,9\pm 1,2$ ) и 38,1%

пациентов группы II (суммарный балл  $2,1 \pm 1,5$ ). Помимо небольших различий между пациентами обеих групп (10,5%,  $p=0,67$ ), выявлены гендерные различия (у мужчин суммарный балл на 44,4% выше, чем у женщин,  $p=0,048$ ). В целом, полученные результаты свидетельствуют о том, что проявления агрессии не характерны для пациентов с эпилепсией, уровень агрессии статистически значимо не изменялся на протяжении 2 лет наблюдения.

Нарушения сна регистрировались у 61,5% пациентов и несколько чаще отмечались в группе II по сравнению с группой I (на 10,3%,  $p=0,59$ ). В структуре нарушений сна преобладали трудности с засыпанием (39,7% всех пациентов), ночные пробуждения (25,6%), дневная сонливость (25,6%) (таблица 18). Большинство пациентов отмечали несколько вариантов нарушений сна.

Т а б л и ц а 18 – Виды нарушений сна по шкале SQS у пациентов с эпилепсией и признаками краниocereбральной диспропорции с учетом значений ликворокраниального индекса

Нарушение сна	Группа I (n=36)		Группа II (n=42)		<i>p</i>
	абс	%	абс	%	
Трудности засыпания	14	38,8	17	40,5	0,89
Ночные пробуждения	9	25	11	26,2	0,90
Поверхностный сон	8	22,2	10	23,8	0,87
Дневная сонливость	9	25	11	26,2	0,90
Трудности засыпания после ночного пробуждения	5	13,9	7	16,7	0,73
Головная боль, тяжесть в голове по утрам	4	11,1	6	14,3	0,94
Засыпания со вздрагиваниями	2	5,6	3	7,1	1,0

Трудности включения в трудовую деятельность	3	8,3	5	11,9	0,72
---	---	-----	---	------	------

Суммарный балл у пациентов группы I составил  $11,8 \pm 4,2$  балла, у пациентов группы II –  $13,2 \pm 5,6$  баллов ( $p=0,67$ ). Таким образом, у большинства пациентов с эпилепсией отмечались пограничные значения нарушений сна или сон был явно нарушен, что является одним из факторов, снижающих качество жизни больных с эпилепсией. Корреляционный анализ выявил отрицательную корреляционную связь нарушений сна и тревожных нарушений ( $R=-0,32$ ,  $p=0,0067$ ).

Пациенты, у которых не было нарушений сна, выше оценивали качество жизни, особенно в таких категориях, как «Эмоциональное благополучие», «Энергичность/усталость», «Социальное функционирование». Тревно-депрессивные нарушения, в свою очередь, также вносили вклад в формирование общей картины качества жизни пациентов с эпилепсией, что подтверждается данными корреляционного анализа о наличии связи между количеством баллов по опроснику QOLIE-31 и опроснику Бека ( $R=0,45$ ,  $p=0,00092$ ) и CES-D ( $R=0,37$ ,  $p=0,00072$ ).

Таким образом, пациенты с эпилепсией и признаками краниocereбральной диспропорции по большинству параметров опросника QOLIE-31 расценивали свое качество жизни как удовлетворительное (среднее). Наибольшее количество баллов пациентами было выставлено по таким подшкалам как «Боязнь приступов», «Энергичность/усталость», «Влияние противоэпилептических препаратов», наименьшее количество баллов – по подшкалам «Общее качество жизни» и «Социальное функционирование». У пациентов с низким ликворокраниальным индексом показатели по подшкалам были меньше и суммарный балл был ниже, чем у пациентов с нормальным ликворокраниальным индексом.

Более половины респондентов в нашем исследовании в независимости от особенностей течения заболевания отмечали относительную сохранность способности к выполнению повседневных дел, работоспособности, активности

и подвижности, однако испытывали дискомфорт от тревожного ожидания приступов, особенно в общественных местах, невозможности расслабиться, позитивно проводить досуг. Повысить качество жизни помогала удовлетворенность межличностными отношениями в семье и ближайшем окружении пациентов, а снизить – высокая утомляемость, физический дискомфорт, нарушения сна, недостаточное количество положительных и избыток отрицательных эмоций. Данные факторы приобретали особое значение у пациентов с низким ликворокраниальным индексом, так как для них были более характерны тревожно-депрессивные расстройства и нарушения сна, а так же более тяжелое течение заболевания в целом.

### **Резюме**

Таким образом, нами было проведено сравнительное исследование групп пациентов с эпилепсией с нормальным и низким значением ликворокраниального индекса на основе жалоб, данных анамнеза, нейропсихологического тестирования, изучения качества жизни и отдельных состояний, на него влияющих. Установлено, что у пациентов с низким ликворокраниальным индексом отмечается более тяжелое течение эпилепсии, о чем свидетельствуют высокая частота приступов и преобладание смешанных приступов. При тестировании памяти и когнитивных функций было установлено, что у пациентов с низким ликворокраниальным индексом регистрировалось резкое снижение количества воспроизводимых слов, отмечался более выраженный дефицит внимания при счете в уме и обратном счете. У пациентов с частыми приступами и длительным течением заболевания грубо нарушалось абстрактное мышление, выявлялась деменция умеренной степени выраженности. За период наблюдения в течение 2 лет у пациентов с низким ликворокраниальным индексом наблюдалось более значительное снижение показателей, характеризующих интеллектуально-мнестические и когнитивные способности.



При тестировании с помощью опросника Бека и CES-D было установлено, что пациенты с низким ликворокраниальным индексом чаще имели повышенный уровень депрессии, кроме того они демонстрировали высокую тревожность и нарушения сна. Выявленные особенности пациентов с низким ликворокраниальным индексом наряду с отличительными чертами пациентов с эпилепсией, таких как замкнутость, инертность, медлительность, осторожность в общении с окружающими, приводили к тому, что в данной группе отмечались более низкие показатели качества жизни по сравнению с пациентами с ликворокраниальным индексом в пределах нормы.

В целом, пациенты с эпилепсией и признаками краниоцеребральной диспропорции по большинству параметров опросника QOLIE-31 расценивали свое качество жизни как удовлетворительное. Наименьшее количество баллов пациентами было выставлено по подшкалам «Общее качество жизни» и «Социальное функционирование». У пациентов молодого возраста с эпилепсией и низким ликворокраниальным индексом показатели по подшкалам и суммарный балл по опроснику были ниже, чем у пациентов с ликворокраниальным индексом в пределах нормы, что может свидетельствовать о более низком качестве жизни этой категории пациентов.

**Глава 4. КИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ И  
НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С  
НЕИЗВЕСТНОЙ ФОРМОЙ ЭПИЛЕПСИИ И ПРИЗНАКАМИ  
КРАНИОЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ДИСПРОПОРЦИИ НА ФОНЕ  
МОДИФИЦИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ**

**4.1. Особенности течения эпилепсии у пациентов молодого возраста с  
признаками краниocereбральной диспропорции с низким  
ликворокраниальным индексом в зависимости от терапии**

На втором этапе анализа исследования нами было проведено сравнение групп пациентов с неизвестной (по классификации ИЛАЕ 2017 года) формой эпилепсии на фоне стандартной (группы I и II) и модифицированной терапии (группа III). Группа III включала 46 пациентов, которые по антропометрическим параметрам, возрасту, дебюту заболевания статистически значимо не отличались от группы II. Окружность головы данной группы пациентов колебалась от 46,5 до 54 см, составляя в среднем  $51,9 \pm 2,8$  см, что на 0,96% меньше ( $p=0,91$ ), чем в группе II, и на 5,8%, чем в группе I ( $p=0,65$ ). Средний возраст пациентов группы III составлял  $36,1 \pm 5,1$  лет, возраст дебюта заболевания -  $22,2 \pm 7,9$  лет. При исследовании неврологического статуса во время первичного осмотра очаговая неврологическая симптоматика выявлялась почти у половины пациентов группы I (44,4%) и чуть более, чем у половины пациентов групп II и III (57,1% и 56,5% соответственно,  $p=0,87$ ).

При сборе анамнеза было установлено, что у большинства пациентов III группы, также как и в I и II, отмечались несколько приступов в месяц («частые»). Статистически значимых отличий при первичном анализе тяжести приступов между группами не выявлено (таблица 19).

Т а б л и ц а 19 – Частота эпилептических приступов у пациентов с клиническими проявлениями краниocereбральной диспропорции в начале наблюдения

Частота приступов	I группа (n=36)		II группа (n=42)		Группа III (n=46)	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
«Очень редкие»	6	16,7	4	9,5	4	8,7
«Редкие»	9	25,0	8	19,0	9	19,6
«Частые»	17	47,2	23	54,8	25	54,3
«Очень частые»	4	11,1	7	16,7	8	17,4
Примечание: статистически значимых отличий между группами не выявлено						

Фокальные приступы регистрировались у 30,6% пациентов I группы, 28,6% - II и 30,4% - III группы, билатеральные приступы – у 36,1, 31 и 30,4%, смешанные – у 33,3, 40,5 и 39,1% соответственно ( $p=0,52$ ). Таким образом, у большинства пациентов группы I преобладали билатеральные приступы, а у пациентов групп II и III они носили смешанный характер.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга проведена всем пациентам группы III, так же как в группах I и II (рисунок 15). У большинства пациентов были зарегистрированы структурно-морфологические изменения (у 44 – 95,7%), среди которых преобладали диффузные атрофические процессы головного мозга (у 23 – 52,3%). Выраженность атрофий расценивалась как незначительная – у 8 (34,8%), умеренная – у 13 (56,5%), выраженная – у 2 (8,7%).

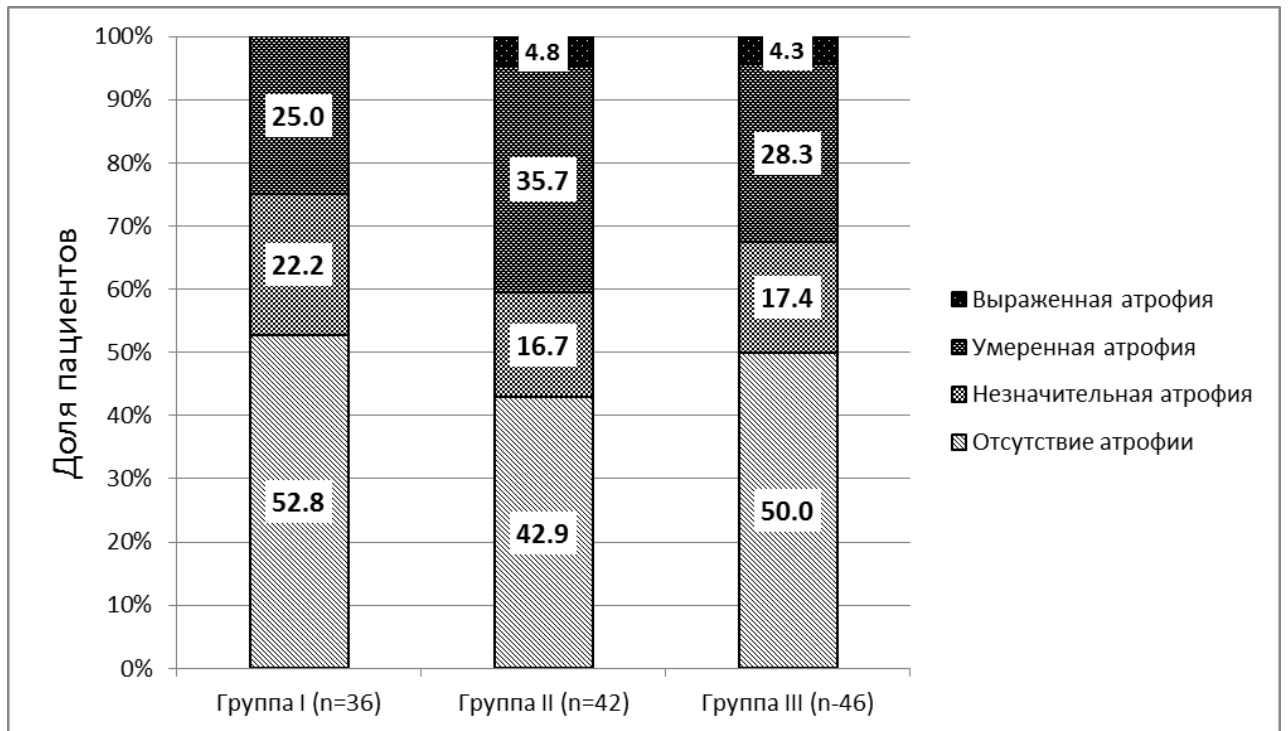


Рисунок 15 – Данные манитно-резонансной томографии у пациентов с клиническими проявлениями краниocereбральной диспропорции в начале наблюдения

При электроэнцефалографическом исследовании у 34 пациентов (94,4%) группы I, 40 пациентов (95,2%) группы II и 43 (93,5%) пациентов группы III верифицированы диффузные изменения биоэлектрической активности, представленные дезорганизацией альфа-ритма. Эпилептиформные изменения на электроэнцефалограмме зарегистрированы у 16 обследуемых (44,4%) группы I, 19 группы II (45,2%) и 19 (44,2%) группы III, под действием функциональных нагрузок – у 18 (50%), 21 (50%) и 22 (51,2%) соответственно. У 5 пациентов в каждой группе (13,9, 11,9 и 11,6% соответственно) установлена диффузная эпилептиформная активность в форме спайк-волновых комплексов и разрядов острая-медленная волна. У 7 пациентов (19,4%) группы I, 8 пациентов (19%) группы II и 8 пациентов (18,6%) группы III отмечалась региональная эпилептиформная активность в виде комплексов спайк-волна, острая-медленная волна, одиночных спайков, острых волн и их

группирование. Статистически значимых различий по данным параметрам между группами не установлено.

Таким образом, инструментальные методы обследования не выявили каких-либо отличительных признаков у пациентов III группы по сравнению с пациентами I и II групп на начальном этапе исследования.

Особенностью ведения пациентов III группы в предложенной нами схеме лечения были частые визиты к врачу (1-2 раза в 1,5-3 месяца) с контролем внутричерепного давления по разработанной нами «Методике комплексной клинической оценки признаков внутричерепной гипертензии».

О повышении внутричерепного давления судили по наличию клинических проявлений (общемозговой синдром, включающий утреннюю головную боль, тошноту, рвоту, постоянную сонливость, головокружение), состоянию глазного дна и результатам магнитно-резонансной томографии.

При обследовании у нейроокулиста отмечались следующие косвенные признаки повышенного внутричерепного давления:

- повышенная извитость и переполнение вен глазного дна;
- отек диска зрительного нерва из-за венозного застоя;
- снижение пульсации вен глазного дна.

На снимках, сделанных с помощью магнитно-резонансного томографа, оценивалось наличие следующих 4 признаков, свидетельствующих о повышении внутричерепного давления:

- расширение желудочковой системы или ее части;
- сужение базальных цистерн;
- перивентрикулярный отек белого вещества, который может иметь 4

стадии:

I стадия - размытость контуров верхнее-наружных углов передних рогов или четко ограниченная кайма пониженной плотности той же локализации;

II ст. – понижение плотности у передних и задних рогов;

III ст. – отек по периметру боковых желудочков;

IV ст. – фестончатость контуров боковых желудочков, истончение вещества мозга;

- увеличение субарахноидального пространства мозга.

Установлено, что у 21.7% всех обследуемых пациентов отсутствовали признаки повышения внутричерепного давления, у 65,2% отмечалось 1-2 признака, у 13,1% - 3-4 признака, что свидетельствовало о значительном повышении давления (рисунок 16).

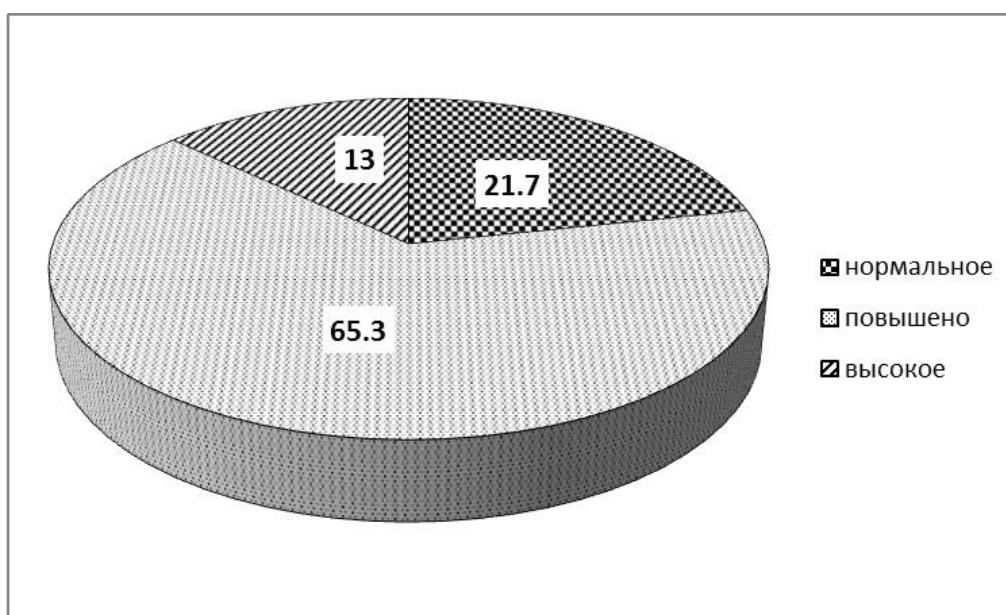


Рисунок 16 - доля пациентов с нормальным, повышенным и высоким внутричерепным давлением среди пациентов с эпилепсией и низким ликворокраниальным индексом в начале исследования

Всем пациентам с повышенным внутричерепным давлением назначали дегидратационную терапию. В динамике наблюдения во время плановых визитов к врачу установлено, что прием ацетазоламида позволял снизить и стабилизировать уровень внутричерепного давления.

Через 2 года наблюдения доля пациентов с отсутствием признаков повышенного внутричерепного давления увеличилась в 2,2 раза ( $p=0,031$ ), доля пациентов с одним признаком увеличилась на 7,4% ( $p=0,61$ ), с двумя признаками снизилась на 41,4% ( $p=0,044$ ), ни одного пациента не выявлялось

три или четыре признака повышенного внутричерепного давления (таблица 20).

Т а б л и ц а 20 – Количество пациентов с эпилепсией и низким ликворокраниальным индексом, имеющих признаки повышения внутричерепного давления по результатам магнитно-резонансной томографии в динамике наблюдения

Количество признаков на МРТ	Период наблюдения			
	Начало исследования		Через 2 года	
	абс	%	абс	%
0	10	21,7	22	47,8*
1	13	28,3	14	30,4
2	17	37	10	21,7*
3	3	6,5	0	0
4	3	6,5	0	0

Примечание: \* - наличие статистически значимых исследований в начале исследования и через 2 года,  $p < 0,05$ .

Таким образом, доля пациентов с повышенным внутричерепным давлением по данным результатов магнитно-резонансной томографии составляла 52,2%, то есть снизилась на фоне применения модифицированной терапии на 26,1% ( $p=0,049$ ), остальные пациенты имели нормальное внутричерепное давление, пациентов с высоким внутричерепным давлением выявлено не было.

Нормализация уровня внутричерепного давления у пациентов с низким ликворокраниальным индексом позволила снизить частоту эпилептических приступов (рисунок 17). Через год наблюдения и лечения доля пациентов с очень частыми приступами снизилась на 25,3% ( $p=0,77$ ), с частыми – на 23,9% ( $p=0,21$ ), через 2 года – еще на 33,1 ( $p=0,74$ ) и 15,7% ( $p=0,52$ ) соответственно.

Выявлена корреляционная связь между частотой приступов и уровнем внутричерепного давления ( $G=0,24$ ,  $p=0,043$ ).

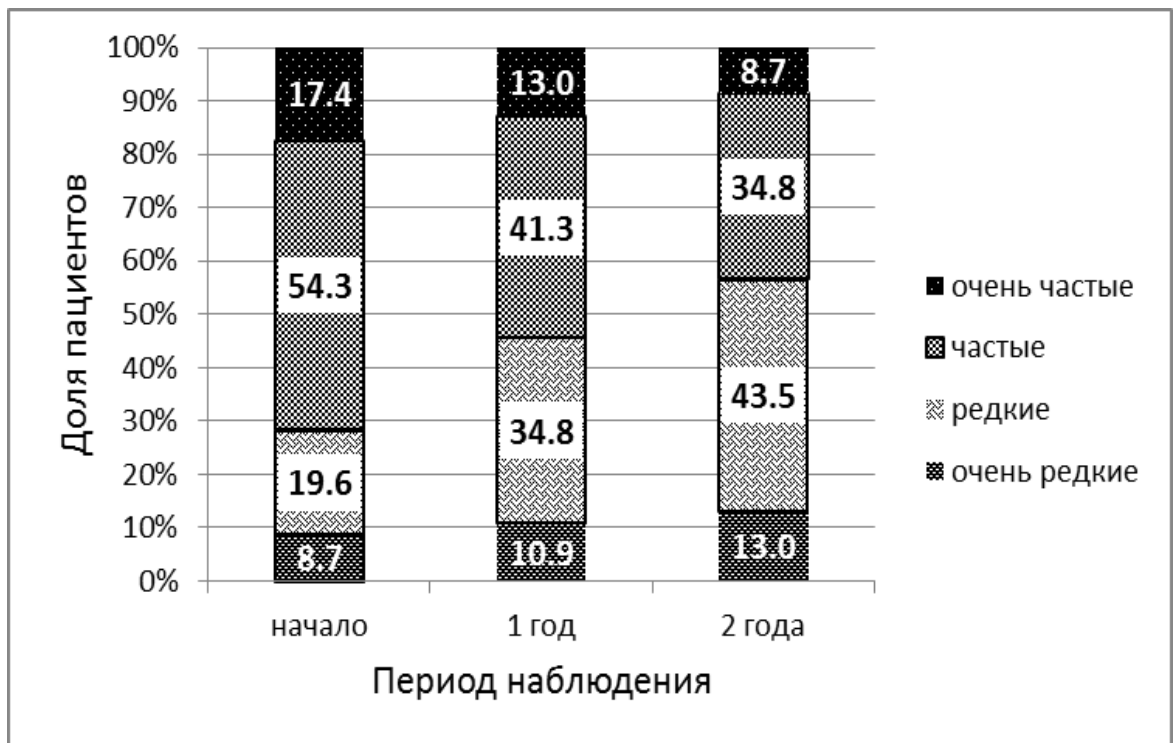


Рисунок 17 – Доля пациентов с эпилепсией с низким ликворокраниальным индексом на фоне модифицированной терапии в зависимости от частоты приступов (группа III)

В целом, за два года ведения пациентов с признаками краниocereбральной диспропорции по предложенной нами методике с учетом значений внутричерепного давления удалось снизить долю пациентов с очень частыми приступами на 50% ( $p=0,35$ ), с частыми приступами – на 35,9% ( $p=0,59$ ) за счет увеличения доли пациентов с редкими приступами в 2,2 раза ( $p=0,014$ ), с очень редкими приступами – в 1,5 раз ( $p=0,74$ ). В группах I и II частота приступов на протяжении двух лет наблюдения статистически значимо не изменялась.

Таким образом, с помощью клинической картины и результатов магнитно-резонансной томографии установлено, что для пациентов с низким ликворокраниальным индексом в большинстве случаев (78,4%) характерно



повышенное внутричерепное давление, проявлявшееся общемозговым синдромом, изменениями на глазном дне и специфичной картиной на томограммах. Динамическое наблюдение за пациентами и своевременное назначение дегидратационной терапии позволили нормализовать внутричерепное давление и снизить частоту приступов у молодых лиц с эпилепсией и признаками краниocereбральной диспропорции.

#### **4.2. Нейропсихологический статус пациентов молодого возраста с эпилепсией и клиническими проявлениями краниocereбральной диспропорции на фоне модифицированной терапии**

При первичном осмотре пациенты группы III предъявляли жалобы, аналогичные жалобам пациентов группы II (таблица 21). На наличие приступов жаловались 100% пациентов во всех группах. Головная боль беспокоила пациентов III группы на 2,5% реже ( $p=0,85$ ), чем в группе II, но на 4,3% чаще ( $p=0,78$ ), чем в группе I; утомляемость – на 1,1 ( $p=0,86$ ) и 1,8% ( $p=0,9$ ) соответственно. Снижение памяти пациенты группы III отмечали на 0,5% чаще ( $p=1,0$ ), чем в группе II, и на 4,4% ( $p=0,65$ ), чем в группе I; нарушение сна – на 1,4 ( $p=0,93$ ) и 11,8% ( $p=0,52$ ) соответственно.

За два года наблюдений в группе III на фоне модифицированной терапии доля пациентов, предъявляющих жалобы на головную боль, снизилась на 25% ( $p=0,089$ ), в то время как в группе II, получающих лечение по стандартной схеме, - на 9,9% ( $p=0,48$ ); на снижение памяти – на 11,4 ( $p=0,081$ ) и 4,9% ( $p=0,68$ ) соответственно, на утомляемость – на 17,9 ( $p=0,082$ ) и 5,5% ( $p=0,77$ ), на нарушение сна – на 19,9 ( $p=0,20$ ) и 7,5% ( $p=0,65$ ) соответственно (рисунок 18).

Т а б л и ц а 21 – Жалобы пациентов с эпилепсией и признаками краниocereбральной диспропорции в начале исследования

Жалобы	I группа (n=36)		II группа (n=42)		Группа III (n=46)	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Головная боль	24	66,7	30	71,4	32	69,6
Снижение памяти	33	91,7	40	95,2	44	95,7
Утомляемость	30	83,3	36	85,7	39	84,8
Приступы	36	100	42	100	46	100
Нарушение сна	21	58,3	27	64,3	30	65,2

Примечание: статистически значимых различий между группами не выявлено

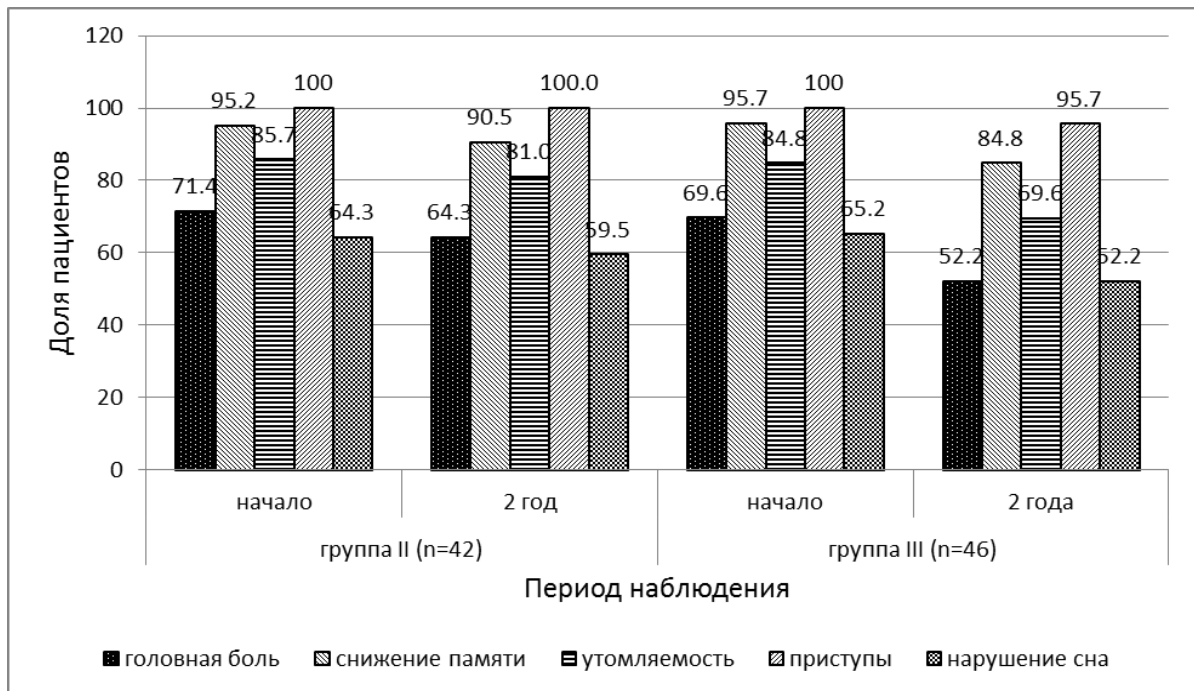


Рисунок 18 – Жалобы пациентов с эпилепсией в начале наблюдения и через 2 года на фоне применения стандартной и модифицированной терапии

Таким образом, через 2 года ведения пациентов по предложенной нами схеме доля пациентов с жалобами на головную боль была на 18,8% ниже ( $p=0,25$ ), чем в группе пациентов, получающих стандартную терапию, с

жалобами на снижение памяти – на 6,3% ( $p=0,53$ ), на утомляемость – на 14,1% ( $p=0,22$ ), на нарушения сна – на 12,3% ( $p=0,49$ ). Кроме того, 2 пациента в группе III перестали предъявлять жалобы на эпилептические приступы в связи с их очень редким проявлением (1 раз за первый год наблюдения и отсутствовали на втором году). Установлена корреляционная связь между тактикой ведения пациентов и частотой жалоб на головную боль ( $G=0,17$ ,  $p=0,047$ ).

Анализ результатов Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA) показал, что выраженность когнитивных расстройств в начале наблюдения по сумме баллов у пациентов группы III статистически значимо не отличалась от пациентов группы II по соответствующим подгруппам и составляла  $24,6 \pm 2,4$ ,  $22,3 \pm 2,3$  и  $18,7 \pm 1,7$  баллов соответственно. За 2 года ведения пациентов по модифицированной методике удалось сохранить когнитивные функции, а у некоторых пациентов даже несколько их улучшить. Так, у пациентов с длительностью заболевания менее года средний балл увеличился на 2% ( $p=0,87$ ) и превышал аналогичный показатель в группе I на 0,8% ( $p=0,97$ ), в группе II – на 10,6% ( $p=0,067$ ). У пациентов с длительностью заболевания 1-5 лет средний балл увеличился на 0,9% ( $p=0,96$ ) и превышал аналогичный показатель в группе I на 9,2% ( $p=0,071$ ), в группе II – на 24,3% ( $p=0,033$ ). У пациентов с длительностью заболевания более 5 лет средний балл увеличился на 2,7% ( $p=0,69$ ) и превышал аналогичный показатель в группе I на 12,3% ( $p=0,083$ ), в группе II – на 35,2% ( $p=0,0014$ ) (таблица 22).

Установлена корреляционная связь между тактикой ведения пациентов с суммарным баллом оценки по Монреальской шкале ( $G=0,24$ ,  $p=0,043$ ).

Т а б л и ц а 22 – Результаты тестирования пациентов с эпилепсией по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (среднее количество баллов по каждому показателю) через 2 года наблюдения ( $M \pm \sigma$ )

Показатель	Максимальный балл	Подгруппа I <sub>1</sub> (n=12)	Подгруппа I <sub>2</sub> (n=12)	Подгруппа I <sub>3</sub> (n=12)	Подгруппа II <sub>1</sub> (n=14)	Подгруппа II <sub>2</sub> (n=16)	Подгруппа II <sub>3</sub> (n=12)	Подгруппа III <sub>1</sub> (n=13)	Подгруппа III <sub>2</sub> (n=17)	Подгруппа III <sub>3</sub> (n=16)
Черчение ломанной линии	1	0,90±0,11	0,72±0,07	0,55±0,05	0,81±0,09	0,63±0,08	0,47±0,09	0,87±0,1	0,7±0,11	0,52±0,06
Оптико-пространственная деятельность (куб)	1	0,89±0,12	0,81±0,12	0,65±0,06	0,81±0,09	0,70±0,1	0,53±0,04	0,9±0,09	0,8±0,1	0,64±0,07
Оптико-пространственная деятельность (часы)	3	2,25±0,5	2,2±0,8	2,0±1,0	2,1±0,7	1,9±0,8	1,5±1,0	2,2±0,7	2,1±0,6	2,0±0,8
Называние	3	3	2,9±0,1	2,7±0,3	2,9±0,1	2,8±0,2	2,6±0,3	2,9±0,1	2,9±0,1	2,8±0,2
Внимание	2	1,9±0,1	1,7±0,2	1,4±0,4	1,8±0,1	1,5±0,4	1,1±0,4	2	1,9±0,1	1,7±0,2
Реакция	4	3,1±0,6	2,6±1,0	2,1±1,2	2,9±0,7	2,2±1,0	1,6±1,1	3,3±0,6	2,7±0,8	2,2±0,7
Повторение предложений	2	1,5±0,4	1,2±0,6	1,0±0,5	1,4±0,5	1,1±0,6	0,7±0,5	1,5±0,4	1,3±0,5	1,0±0,6
Скорость	1	0,75±0,3	0,70±0,25	0,51±0,3	0,71±0,3	0,59±0,4	0,38±0,31	0,76±0,2	0,69±0,3	0,49±0,3
Абстрактное мышление	2	1,7±0,3	1,54±0,32	1,21±0,51	1,61±0,21	1,46±0,41	1,17±0,48	1,65±0,3	1,51±0,4	1,2±0,4
Отсроченное воспроизведение	5	3,6±0,5	3,4±0,8	2,9±1,1	2,85±0,7	2,55±1,1	2,3±1,1	3,5±0,7	3,2±0,5	2,8±0,8
Ориентировка	6	5,54±0,45	5,15±0,65	4,87±0,55	5,29±0,55	4,8±0,35	4,7±0,71	5,6±0,4	5,2±0,7	5,0±0,5
Среднее количество баллов	30	24,9±2,9	20,6±2,1	17,1±1,6	22,7±2,2	18,1±1,9	14,2±1,6	25,1±1,9	22,5±2,3	19,2±2,6

Среди параметров теста наибольшие сложности у пациентов с эпилепсией вызывали такие разделы как: тест «Часы», характеризующий оптико-пространственную деятельность, и «Повторение предложений». Так, у пациентов в I группе за 2 года наблюдения показатель в тесте «Часы» снизился в среднем на 4% ( $p=0,79$ ), в группе II – на 11,7% ( $p=0,12$ ), а в группе III – на 3,2% ( $p=0,82$ ). Показатель в тесте «Повторение предложений» у пациентов в группе I снизился в среднем на 9,7% ( $p=0,21$ ), в группе II – на 16,7%, в группе III – на 6,3% ( $p=0,53$ ).

Также, большие затруднения у пациентов с эпилепсией и признаками краниocereбральной диспропорции вызывали задания, оценивающие внимание, реакцию и скорость. Так, показатель в тесте «Внимание» снизился за 2 года в группе I – на 6% ( $p=0,51$ ), в группе II – на 7,7% ( $p=0,42$ ), в группе III на 5,7% ( $p=0,56$ ). Показатель в тесте «Реакция» за 2 года снизился в группе I – на 4,7% ( $p=0,78$ ), в группе II – на 8,3% ( $p=0,29$ ), в группе III – на 4,5% ( $p=0,80$ ). Показатель в тесте «Скорость» за 2 года снизился в группе I – на 8,3% ( $p=0,29$ ), в группе II – на 8,7% ( $p=0,30$ ), в группе III – на 6,1% ( $p=0,55$ ).

Результаты по перечисленным тестам варьировали в зависимости от продолжительности заболевания и у пациентов с низким ликворокраниальным индексом были выше в группе, получающей модифицированную терапию, что свидетельствует о возможности коррекции и улучшения интеллектуально-мнестических функций, которые они отражают.

Наиболее стабильными на протяжении 2 лет наблюдения у пациентов с эпилепсией оставались результаты по таким тестам как «Называние» и «Ориентировка».

При оценке по шкале MMSE большинство пациентов группы III, как и в группах I и II, набрали 28-30 баллов (39,7%), средний суммарный балл составлял  $25,9 \pm 3,9$ , что на 5,8% ниже ( $p=0,12$ ), чем в группе I, и на 0,78% выше ( $p=0,82$ ), чем в группе II; случаев тяжелой деменции не отмечалось, случаи деменции умеренной степени были единичными. Таким образом, в начале нашего исследования статистически значимых отличий по доле пациентов с

когнитивными нарушениями различной степени выраженности между группами не выявлялось.

При тестировании через 2 года наблюдений отмечалось снижение суммарного балла в группе I на 6,2% ( $p=0,52$ ), в группе II – на 8,9% ( $p=0,47$ ), в группе III – на 1,5% ( $p=0,89$ ). Таким образом, в группе III на фоне модифицированной терапии снижение когнитивных функций было наименьшим, а суммарный балл по шкале MMSE был на 1,2% ниже ( $p=0,72$ ), чем в группе I, и на 9% выше, чем в группе II ( $p=0,081$ ) (таблица 23).

Т а б л и ц а 23 – Доля пациентов с различным уровнем когнитивных нарушений у пациентов с эпилепсией признаками краниоцеребральной диспропорции при оценке по MMSE через 2 года наблюдения

Уровень когнитивных функций	Группа I (n=36)		Группа II (n=42)		Группа III (n=46)	
	абс	%	абс	%	абс	%
Нет нарушений	13	36,2	13	31	17	37*
Преддементные	12	33,3	14	33,3	15	32,6
Деменция легкой степени	8	22,2	9	21,4	10	21,7
Деменция умеренной степени	3	8,3	6	14,3	4	8,7*
Тяжелая деменция	0	0	0	0	0	0
Средний балл	25,8±4,1		23,4±3,9		25,5±3,7	

При более детальном анализе установлено, что на фоне модифицированной терапии доля пациентов с отсутствием когнитивных нарушений на 2,2% превышала аналогичный показатель в группе I ( $p=0,73$ ) и на 19,4% - в группе II ( $p=0,048$ ); доля пациентов преддементными нарушениями была на 2,1% ниже ( $p=0,79$ ). Доля пациентов с деменцией умеренной степени в группе III была на 4,8% больше ( $p=0,094$ ), чем в группе I, но на 39,2% меньше

( $p=0,023$ ), чем в группе II. Таким образом, нормализация внутричерепного давления позволяла предотвратить развитие более тяжелых когнитивных нарушений.

Результаты исследования слухоречевой памяти по А.Р. Лурии с отсроченным воспроизведением показали, что если в начале исследования большинство пациентов с эпилепсией могли вспомнить 3-4 слова из 10 названных, то через 2 года наблюдения в группах I и III статистически значимых различий установлено не было, а в группе II на 11,9% ( $p=0,048$ ) увеличивалась доля пациентов, которые могли воспроизвести лишь 2-3 слова.

Исследование слухоречевой памяти при воспроизведении числовых рядов в прямом и обратном порядке (из теста Векслера) показало, что в начале исследования в группе III повторить числовой ряд в прямом порядке смогли 76,1% пациентов, в обратном – 54,3%. Через 2 года наблюдения в группе I повторить числовой ряд в прямом порядке смогли 80,5%, в обратном – 58,3%, что на 3,4 ( $p=0,65$ ) и 8,8% ниже ( $p=0,43$ ), чем в начале исследования. В группе II доля пациентов, которые успешно справились с заданием, снизилась на 9,4 ( $p=0,095$ ) и 17,5% ( $p=0,047$ ) соответственно и была на 14,3 ( $p=0,059$ ) и 22,5% ( $p=0,017$ ) ниже аналогичных показателей группы I. В группе III доля пациентов, которые смогли повторить числовой ряд в прямом и обратном порядке, составила 78,3 и 52,1%, то есть на 2,7 ( $p=0,51$ ) и 10,6% ( $p=0,071$ ) ниже аналогичных показателей группы I, но на 13,5 ( $p=0,062$ ) и 15,3% ( $p=0,058$ ) выше показателей группы II.

При исследовании кратковременной зрительной памяти с помощью теста на воспроизведение двузначных чисел среднее значение у пациентов группы III в начале исследования составило 4 числа (от 2 до 7 чисел) и не отличалось от показателей группы II. Через 2 года наблюдения среднее значение в группе I группы составило 5 чисел (от 3 до 8 чисел), в группе II – 3 числа (от 1 до 6 чисел), в группе III – 4 числа (от 2 до 6 чисел).

В целом, на начальном этапе исследования нарушения памяти различной степени регистрировались в группах II и III на 25,7 ( $p=0,34$ ) и 24,5% ( $p=0,36$ )

чаще, чем в группе I, что свидетельствует о влиянии низкого ликворокраниального индекса на выраженность интеллектуально-мнестических нарушений при эпилепсии. При повторном тестировании через 1 и 2 года наблюдений отмечалось увеличение доли пациентов с нарушением памяти, наиболее выраженной в подгруппе с низким ликворокраниальным индексом и длительностью заболевания более 5 лет (на 11,1%,  $p=0,072$ ) (таблица 24).

Т а б л и ц а 24 – Доля пациентов с нарушениями памяти на фоне эпилепсии и клиническими проявлениями краниocereбральной диспропорции на протяжении 2 лет наблюдения (%)

	Начало наблюдения	1 год	2 года
Подгруппа I <sub>1</sub> (n=12)	38,6	40,3	42,8
Подгруппа I <sub>2</sub> (n=12)	41,7	43	45,8
Подгруппа I <sub>3</sub> (n=12)	45,2	47,9	49,1
Подгруппа II <sub>1</sub> (n=14)	48,3	50,8	53,1
Подгруппа II <sub>2</sub> (n=16)	52,4	54,7	56,9
Подгруппа II <sub>3</sub> (n=12)	55,8	58,8	62
Подгруппа III <sub>1</sub> (n=13)	48,2	48,2	47,8
Подгруппа III <sub>2</sub> (n=17)	51,9	52,2	52,8
Подгруппа III <sub>3</sub> (n=16)	56,1	57,2	58,3
Примечание: статистически значимых различий на протяжении 2 лет наблюдения не выявлено.			

В группе пациентов, получающих модифицированную терапию, статистически значимого ухудшения интеллектуально-мнестических способностей выявлено не было: доля пациентов с нарушениями памяти в подгруппе с продолжительностью заболевания 1-5 лет увеличилась на 1,7% ( $p=0,83$ ) более 5 лет – на 3,9% ( $p=0,71$ ), а в подгруппе с длительностью заболевания менее года уменьшилась на 0,8% ( $p=0,095$ ).



Для оценки внимания у пациентов с эпилепсией и признаками краниоцеребральной диспропорции на фоне стандартной и модифицированной терапии в нашем диссертационном исследовании применялся тест Шульте. Пациенты группы III, как и пациенты группы II, в начале исследования в подавляющем большинстве (95,6%) выполняли тест в медленном темпе, но правильно. Отмечено, что эффективность работы в группе пациентов II была на 17,2% выше ( $p=0,048$ ), чем в группе I, а в группе III – на 18,4% выше ( $p=0,032$ ), чем в группе I и на 0,98% ( $p=0,91$ ) - чем в группе II. Степень вработываемости в группах II и III была выше на 20%, по сравнению с группой I ( $p=0,034$ ). Большинство пациентов обладало хорошей психической устойчивостью к выполнению задания, между группами не выявлено статистически значимых отличий. Это свидетельствует о том, что группы II и III на начальном этапе исследования были сопоставимы по основным показателям.

На протяжении двух лет наблюдения отмечалось замедление скорости работы с таблицами Шульте (таблица 25). Так, эффективность работы в группе I возросла на 9,2% ( $p=0,078$ ), в группе II – на 7,8% ( $p=0,092$ ) и была на 15,7% выше, чем в группе I ( $p=0,027$ ). В группе III эффективность работы сократилась на 9,7% и была ниже на 2,1% по сравнению с группой I ( $p=0,16$ ) и на 15,5% по сравнению с группой II ( $p=0,031$ ).

Степень вработываемости увеличилась в группе I на 10% ( $p=0,075$ ), в группе II - на 8,3% ( $p=0,16$ ) и была на 18,2% выше ( $p=0,051$ ) по сравнению с группой I. В группе III степень вработываемости сократилась на 8,3% ( $p=0,17$ ), была ниже аналогичного показателя группы II на 15,4% ( $p=0,052$ ) и не отличалась от значений в группе I. Показатель психической устойчивости в группе I увеличился на 10% ( $p=0,075$ ), в группе II – на 9,1% ( $p=0,091$ ), в группе III – не изменился и соответствовал значению в группе I. Выявлена корреляционная связь между тактикой лечения пациентов с низким ликворокраниальным индексом и эффективностью работы с таблицами Шульте ( $G=0,19$ ,  $p=0,042$ ).

Т а б л и ц а 25 – Основные показатели теста Шульте у пациентов с эпилепсией и признаками краниocereбральной диспропорции через 2 года наблюдения ( $M \pm \sigma$ )

Показатель	Группа I (n=36)	Группа II (n=42)	Группа III (n=46)
Эффективность работы, сек	95±4	110±6*	93±7^
Степень вработываемости	1,1±0,1	1,3±0,2	1,1±0,1
Психическая устойчивость	1,1±0,2	1,2±0,3	1,1±0,1
Примечание: * - наличие статистически значимых различий по сравнению с группой I ( $p < 0,05$ ), ^ - наличие статистически значимых различий по сравнению с группой II ( $p < 0,05$ )			

Таким образом, применение модифицированной терапии у пациентов с признаками краниocereбральной диспропорции и низким ликворокраниальным индексом позволяет профилактировать развитие дефицита внимания на протяжении двух лет наблюдения.

Большинство обследованных пациентов на начальном этапе исследования обладало хорошей психической устойчивостью к выполнению задания, однако, у пациентов с низким ликворокраниальным индексом, получающим стандартную терапию, на протяжении двух лет наблюдения отмечалась большая тенденция к истощаемости по сравнению с другими группами, при этом истощаемость имела гипостенический вариант (рисунок 19).

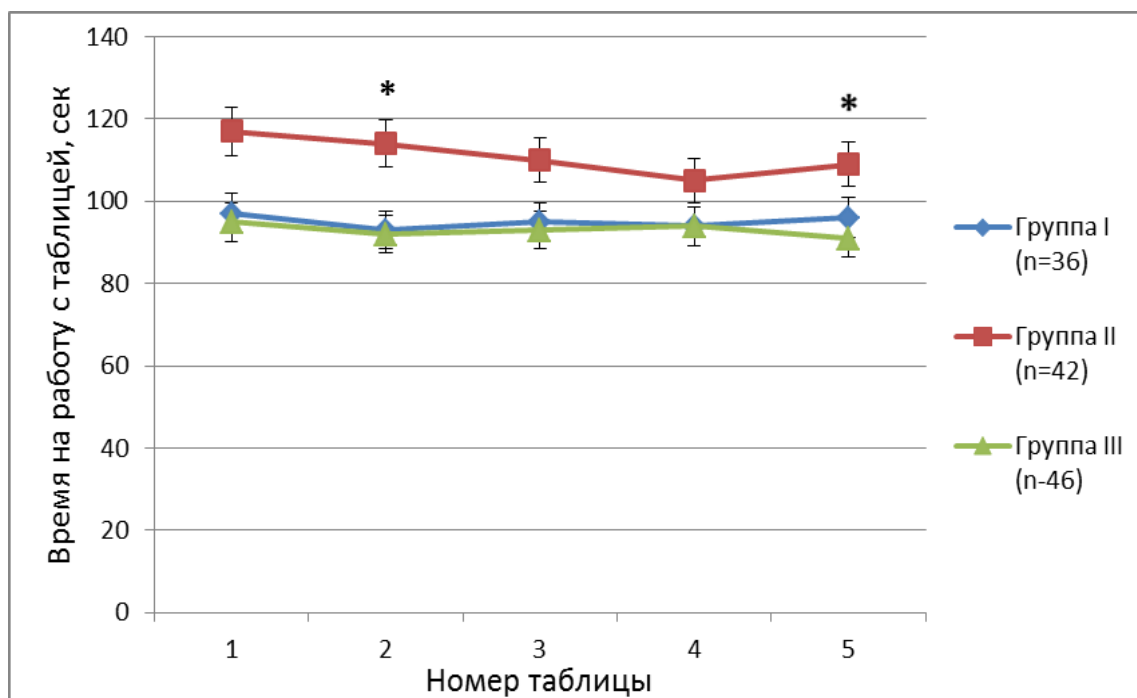


Рисунок 19 – «Кривая истощаемости» по результатам теста Шульте, проведенного у пациентов с эпилепсией через 2 года после включения в исследования. \*- наличие статистически значимых отличий между группами, получающими стандартную и модифицированную терапию

Необходимо отметить, что если в начале исследования у большинства пациентов (63,7%) внимание характеризовалось как устойчивое, а истощаемое внимание имели в три раза меньше пациентов, то через 2 года наблюдения в группе II увеличивалась доля пациентов с неустойчивым и истощаемым вниманием на 49,7 ( $p=0,57$ ) и 39,9% ( $p=0,34$ ) соответственно (рисунок 20). В то же время в группе I доля пациентов с неустойчивым и истощаемым вниманием возрастала на 25,2 ( $p=0,74$ ) и 14,4% ( $p=0,77$ ), а в группе III – на 14,5 ( $p=0,78$ ) и 9,2% ( $p=0,81$ ) соответственно.

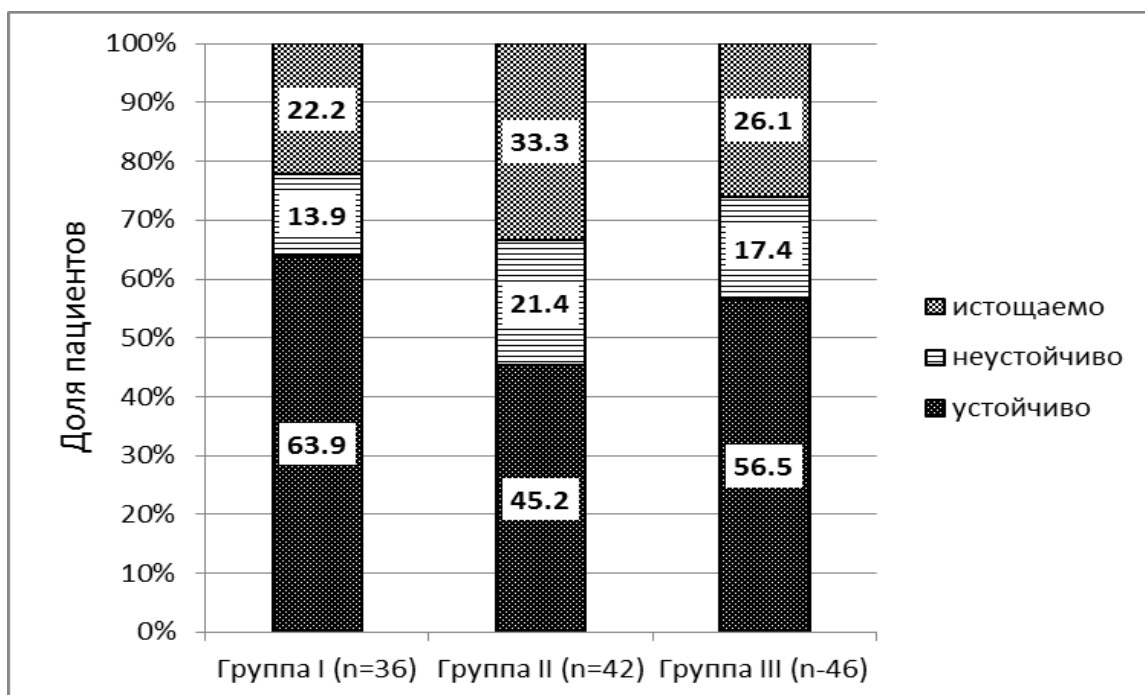


Рисунок 20 – Характеристика внимания пациентов с эпилепсией и признаками краниальной диспропорции на фоне стандартной и модифицированной терапии через 2 года наблюдения

Таким образом, в группе молодых лиц с эпилепсией и низким ликворокраниальным индексом, получающих модифицированную терапию, доля пациентов с устойчивым вниманием была выше на 25% ( $p=0,29$ ) по сравнению с группой, получающей стандартную терапию, а с неустойчивым и истощаемым вниманием – на 18,7 ( $p=0,63$ ) и 21,6% ( $p=0,46$ ) ниже и статистически значимо не отличалась от показателей группы лиц с ликворокраниальным индексом в пределах нормы.

В целом, если в начале исследования нарушения внимания регистрировались у трети пациентов группы I, а у пациентов группы II и III группы выявлялись на 24,9 и 28,2% чаще ( $p=0,49$  и  $p=0,42$  соответственно), то через 2 года наблюдения в группе I данный показатель вырос на 18,4% ( $p=0,62$ ); в группе II – на 43,8% ( $p=0,048$ ), что на 51,8% выше, чем в группе I ( $p=0,043$ ); а в группе III вырос на 11,3% ( $p=0,67$ ), что на 20,5% выше ( $p=0,50$ ), чем в группе I, но на 20,6% ниже ( $p=0,29$ ), чем в группе II (рисунок 21). Выявлена

корреляционная связь между наличием нарушений внимания и тактикой лечения пациентов с низким ликворокраниальным индексом ( $G=0,18$ ,  $p=0,041$ ).

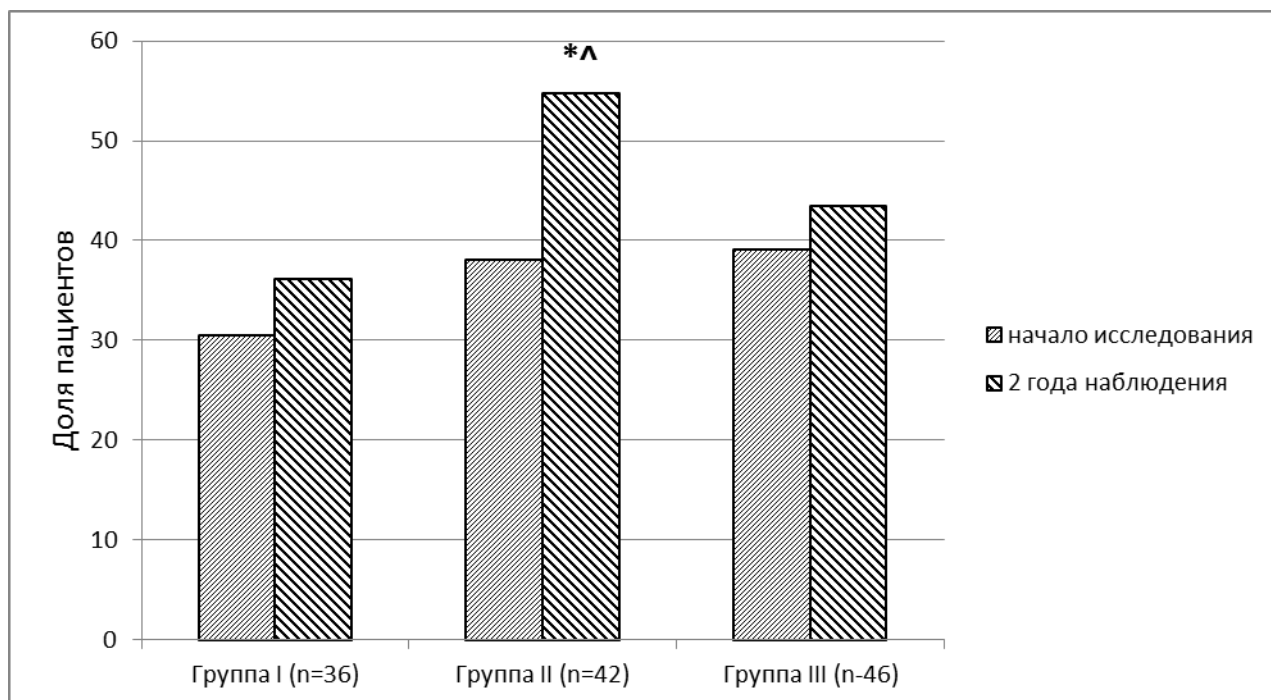


Рисунок 21 – Доля пациентов с нарушением внимания на фоне эпилепсии в зависимости от терапии в начале исследования и через 2 года наблюдения. \* - наличие статистически значимых различий через 2 года наблюдений внутри группы, ^ - наличие статистически значимых различий по сравнению с группой I

Таким образом, при нейропсихологическом тестировании выявлены различия в когнитивных функциях у пациентов на фоне проведения стандартной и модифицированной терапии. Установлено, что у пациентов с низким ликворокраниальным индексом, получавшим стандартную терапию, на протяжении 2 лет наблюдения развивался более выраженный когнитивный дефицит по сравнению с пациентами с низким ликворокраниальным индексом, получавших терапию по предложенной нами методике. Своевременная коррекция повышенного внутричерепного давления позволила предотвратить значительное усугубление патопсихологического дефицита, нарушений кратковременной и долговременной памяти и когнитивной деятельности в

целом, о чем свидетельствовало отсутствие статистически значимых различий между группами I и III.

В целом, динамическое наблюдение пациентов и своевременная коррекция повышенного внутричерепного давления позволили снизить частоту жалоб пациентов, в частности на головную боль, повысить показатели оптико-пространственной деятельности, внимания, реакции и скорости мышления, профилактировать развитие тяжелых когнитивных и интеллектуально-мнестических нарушений.

#### **4.3. Качество жизни пациентов молодого возраста с эпилепсией и признаками краниocereбральной диспропорции на фоне стандартной и модифицированной терапии**

Качество жизни пациентов исследуемых групп на протяжении двух лет наблюдения изучали с помощью опросника QOLIE-31. Установлено, что при первичном тестировании суммарный балл у пациентов в группе I был на 5,8% выше ( $p=0,17$ ), чем у пациентов в группе II, и на 7,2% выше ( $p=0,12$ ), чем в группе III (таблица 26). При более детальном анализе выявлено, что наибольшие различия между группами были по показателям «Боязнь приступов» (в группе I балл выше на 8% по сравнению с группой II ( $p=0,42$ ) и на 8,6% по сравнению с группой III ( $p=0,40$ )) и «Общее качество жизни» (в группе I балл выше на 9,2% по сравнению с группой II ( $p=0,36$ ) и на 8,6% по сравнению с группой III ( $p=0,39$ )). Наименьшие различия между группами определены по параметрам «Влияние противоэпилептических препаратов» (в группе I балл выше на 4,1% по сравнению с группой II ( $p=0,83$ ) и на 3,2% по сравнению с группой III ( $p=0,89$ )) и «Социальное функционирование» (в группе I балл выше на 4,8% по сравнению с группой II ( $p=0,79$ ) и на 5,8% по сравнению с группой III ( $p=0,71$ )). Однако различия между группами по подшкалам не были статистически значимы.

Через 2 года наблюдения при тестировании по опроснику QOLIE-31 в группах I и II отмечалось снижение как баллов по отдельным подшкалам, так и суммарного балла, более выраженное в группе II. В группе III, напротив, отмечался рост балльной оценки показателей.

Т а б л и ц а 26 – Результаты тестирования пациентов с эпилепсией и признаками краниocereбральной диспропорции с помощью опросника QOLIE-31 в начале исследования и через 2 года наблюдения (баллы) ( $M \pm \sigma$ )

Подшкала	Группа I (n=36)		Группа II (n=42)		Группа III (n=46)	
	начало	2 года	начало	2 года	начало	2 года
Боязнь приступов	46,5±5,2	46,1±5,7	42,8±6,3	40,2±5,9	42,5±6,1	47,8±7,1*
Общее качество жизни	37,1±6,1	36,9±5,5	33,7±5,9	31,3±5,2	33,9±4,4	39,4±6,2*
Эмоциональное благополучие	42,5±7,3	42,1±6,3	39,2±7,5	38,7±6,7	39,5±6,2	40,1±6,8
Энергичность/усталость	45,6±6,8	45,4±6,2	42,4±6,6	40,1±6,9	42,1±6,7	44,6±6,8
Когнитивное функционирование	42,1±4,9	41,5±5,2	39,2±6,2	36,8±7,1	38,9±6,9	41,7±5,9
Влияние противоэпилептических препаратов	53,5±7,8	52,7±6,2	51,3±7,4	49,9±6,2	51,8±7,1	54,1±7,2
Социальное функционирование	39,4±3,4	38,8±3,9	37,5±5,1	34,7±4,8	37,1±4,5	39,6±4,9
Суммарный балл	43,3±5,4	42,1±6,2	40,8±6,2	38,5±6,6	40,4±5,9	44,1±7,1
Примечание: * - наличие статистически значимых отличий между группами II и III, $p < 0,05$						

Так, средний балл по подшкале «Боязнь приступов» в группе I снизился на 0,86% ( $p=0,98$ ), в группе II – на 6,1% ( $p=0,62$ ) и был ниже аналогичного показателя в группе I на 12,8% ( $p=0,078$ ). В группе III средний балл вырос на 12,5% ( $p=0,072$ ) и был на 3,9 ( $p=0,34$ ) и 18,9% ( $p=0,049$ ) выше соответствующих показателей в группах I и II, что можно было объяснить снижением частоты приступов за счет нормализации внутричерепного давления в группе пациентов, получавших модифицированную терапию.

Средний балл по подшкале «Общее качество жизни» в группе I снизился на 0,54% ( $p=1,0$ ), в группе II – на 7,1% ( $p=0,45$ ) и был ниже аналогичного показателя в группе I на 15,2% ( $p=0,085$ ). В группе III средний балл вырос на 16,2% ( $p=0,061$ ) и был на 6,7 ( $p=0,47$ ) и 25,9% ( $p=0,023$ ) выше соответствующих показателей в группах I и II.

Средний балл по подшкале «Эмоциональное благополучие» в группе I снизился на 0,94% ( $p=0,97$ ), в группе II – на 1,3% ( $p=0,92$ ) и был ниже аналогичного показателя в группе I на 8,1% ( $p=0,23$ ). В группе III средний балл вырос на 1,5% ( $p=0,93$ ) и был на 4,8% ( $p=0,41$ ) ниже показателя группы I и 3,6% ( $p=0,49$ ) выше показателя в группе II. Отсутствие статистически значимых различий между группами может свидетельствовать о том, что общий эмоциональный фон пациентов мало зависел от используемой терапии.

Средний балл по подшкале «Энергичность/усталость» в группе I снизился на 0,44% ( $p=1,0$ ), в группе II – на 5,4% ( $p=0,73$ ) и был ниже аналогичного показателя в группе I на 11,7% ( $p=0,13$ ). В группе III средний балл вырос на 5,9% ( $p=0,69$ ) и был на 1,8% ( $p=0,79$ ) ниже показателя группы I и 11,2% ( $p=0,092$ ) выше показателя в группе II.

Средний балл по подшкале «Когнитивное функционирование» в группе I снизился на 1,4% ( $p=0,88$ ), в группе II – на 6,1% ( $p=0,62$ ) и был ниже аналогичного показателя в группе I на 11,3% ( $p=0,089$ ). В группе III средний балл вырос на 7,2% ( $p=0,64$ ) и был на 0,48 ( $p=0,99$ ) и 13,3% ( $p=0,27$ ) выше соответствующих показателей в группах I и II. Установлена корреляционная связь между средним баллом по шкале «Когнитивное функционирование» и суммарным баллом по Монреальской шкале у пациентов с низким ликворокраниальным индексом через 2 года после лечения ( $R=0,15$ ,  $p=0,037$ ).

Средний балл по подшкале «Влияние противосудорожных препаратов» в группе I снизился на 1,5% ( $p=0,87$ ), в группе II – на 2,7% ( $p=0,81$ ) и был ниже аналогичного показателя в группе I на 5,3% ( $p=0,59$ ). В группе III средний балл вырос на 4,4% ( $p=0,64$ ) и был на 2,7 ( $p=0,78$ ) и 8,4% ( $p=0,35$ ) выше соответствующих показателей в группах I и II.



Средний балл по подшкале «Социальное функционирование» в группе I снизился на 1,5% ( $p=0,87$ ), в группе II – на 7,5% ( $p=0,46$ ) и был ниже аналогичного показателя в группе I на 10,6% ( $p=0,14$ ). В группе III средний балл вырос на 6,7% ( $p=0,61$ ) и был на 2,1 ( $p=0,75$ ) и 14,1% ( $p=0,22$ ) выше соответствующих показателей в группах I и II.

Таким образом, в группе I отмечались относительно постоянные результаты тестирования пациентов на протяжении двух лет наблюдения с незначительной тенденцией к снижению средних баллов по всем подшкалам, что, вероятно, связано со стабильным течением эпилепсии у пациентов с нормальным ликворокраниальным индексом на фоне адекватно подобранной стандартной терапии. В группе II регистрировалось более значительное снижение средних баллов по всем подшкалам по сравнению с группой I, что можно объяснить более неблагоприятным течением эпилепсии у пациентов с низким ликворокраниальным индексом. В группе III фиксировался рост средних баллов на протяжении двух лет наблюдения, что свидетельствовало о более высокой оценке параметров качества жизни пациентами данной группы по сравнению с группой II, что обусловлено снижением частоты приступов и улучшением когнитивных функций при нормализации внутричерепного давления на фоне предложенной нами модифицированной терапии.

Суммарный балл в группе I за 2 года наблюдения снизился на 2,8% ( $p=0,72$ ), в группе II – на 5,6% ( $p=0,51$ ) и был на 8,6% ниже, чем в группе I ( $p=0,37$ ); в группе III – вырос на 9,2% ( $p=0,21$ ) и был на 4,8% ( $p=0,63$ ) выше по сравнению с группой I и на 14,5% - по сравнению с группой II ( $p=0,067$ ). Выявлена корреляционная связь слабой степени между суммарным баллом оценки качества жизни по опроснику QOLIE-31 и тактикой лечения пациентов с низким ликворокраниальным индексом ( $G=0,15$ ,  $p=0,029$ ).

В целом, результаты показали, что по большинству параметров пациенты расценивают свое качество жизни как удовлетворительное (среднее), ни по одному из параметров на протяжении двух лет наблюдения не было выставлено оценки «очень плохое» или «очень хорошее» качество жизни. Общий анализ

результатов при первом тестировании показал, что примерно треть пациентов оценивают свое качество жизни как низкое, две трети – как среднее. При этом доля пациентов с оценкой «низкое» качество жизни в группах II и III была выше по сравнению с группой I на 28,8 ( $p=0,45$ ) и 40,6% ( $p=0,28$ ), а с оценкой «среднее» качество жизни – ниже на 3,6 ( $p=0,83$ ) и 8,6% ( $p=0,59$ ) соответственно.

Через 2 года наблюдения результаты тестирования показали, что в группе I доля пациентов с оценкой «хорошее» качество жизни не изменилось, с оценкой «среднее» - снизилась на 4,1% ( $p=0,80$ ), с оценкой «низкое» - выросла на 10,1% ( $p=0,80$ ) (рисунок 22).

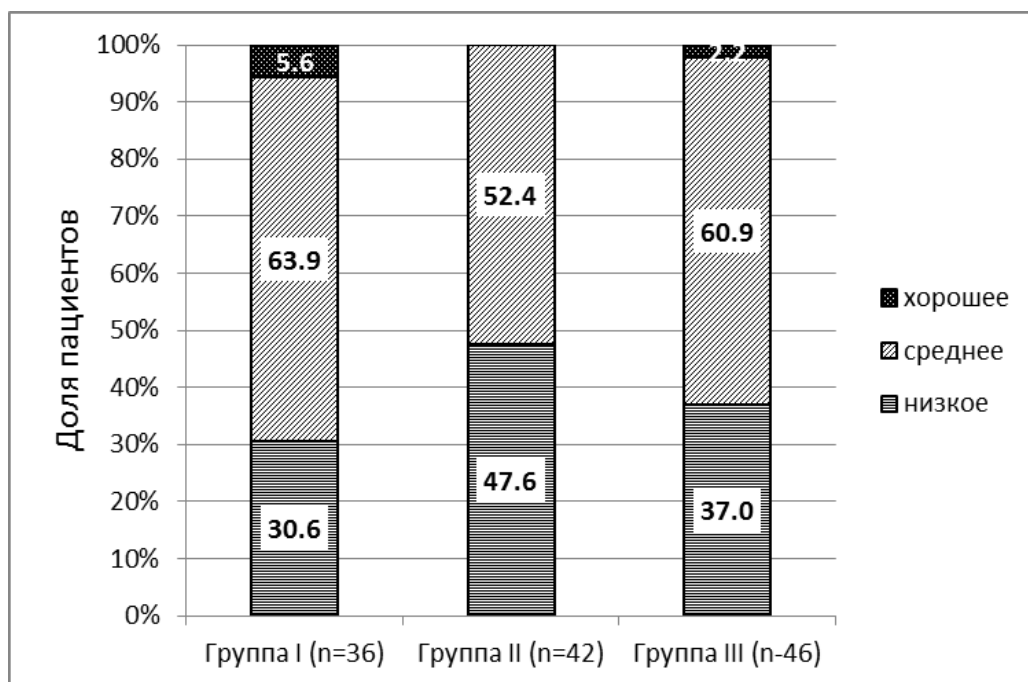


Рисунок 22 – Уровень качества жизни у пациентов с эпилепсией и признаками краниocereбральной диспропорции на фоне стандартной и модифицированной терапии через 2 года наблюдения

В группе II пациентов с оценкой «хорошее» качество жизни зарегистрировано не было, доля пациентов с оценкой «среднее» качество жизни уменьшилась на 18,4% ( $p=0,27$ ) и была на 18% ниже по сравнению с группой I ( $p=0,31$ ); доля пациентов с оценкой «низкое» качество жизни

увеличилась на 33% ( $p=0,27$ ) и была на 55,8% выше по сравнению с группой I ( $p=0,12$ ). В группе III доля пациентов с оценкой «среднее» качество жизни не изменилась и была на 4,7% ниже по сравнению с группой I ( $p=0,78$ ) и на 16,2% выше по сравнению с группой II ( $p=0,42$ ); доля пациентов с оценкой «низкое» качество жизни уменьшилась на 5,4% ( $p=0,83$ ) и была на 20,9% выше по сравнению с группой I ( $p=0,54$ ) и на 22,4% ниже по сравнению с группой II ( $p=0,31$ ).

Таким образом, изменение тактики ведения пациентов с эпилепсией и признаками краниocereбральной диспропорции и модификация медикаментозной терапии позволили сохранить субъективную оценку уровня качества жизни у данной группы пациентов и даже несколько улучшить ее, в отличие от группы лиц, получавших стандартную терапию.

Согласно тестированию по опроснику Бека депрессивные расстройства в начале исследования выявлялись у 66,7% пациентов группы I, 73,8% пациентов группы II и 73,9% пациентов группы III, при этом в группе I преобладали депрессивные расстройства легкой степени (36,1%), а в группах II и III – умеренной (31%). Суммарный балл в группе II превышал аналогичный показатель в группе I на 19,1% ( $p=0,067$ ), суммарный балл в группе III - на 21,4% ( $p=0,052$ ).

Через 2 года наблюдения статистически значимых изменений в группе I не происходило; в группе II увеличивалась доля пациентов с депрессивными расстройствами умеренной и средней степени тяжести на 22,9 ( $p=0,49$ ) и 20% ( $p=0,75$ ) соответственно за счет снижения доли пациентов с отсутствием и легкими расстройствами на 18,2 ( $p=0,61$ ) и 16,8% ( $p=0,62$ ). Таким образом, доля пациентов с легкими депрессивными расстройствами в группе II была на 28,6% меньше ( $p=0,35$ ), чем в группе I, а с умеренными и со средней тяжести – на 95,9 ( $p=0,072$ ) и 2,9% ( $p=0,96$ ) больше. В группе III увеличилась доля пациентов с легкими и умеренными депрессивными расстройствами на 7,7 ( $p=0,82$ ) и 7,1% ( $p=0,82$ ) соответственно за счет снижения доли пациентов с расстройствами средней и тяжелой степени на 16,7% ( $p=0,75$ ). Таким образом, доля пациентов с

легкими депрессивными расстройствами в группе III была на 8,7% ниже ( $p=0,78$ ), чем в I, и на 27,8% выше ( $p=0,49$ ), чем во II; доля пациентов с умеренными расстройствами – на 67,7% выше ( $p=0,18$ ), чем в I, и на 14,4% ниже ( $p=0,59$ ), чем во II; доля пациентов с расстройствами средней степени тяжести – на 21,7 ( $p=0,68$ ) и 23,9% ниже ( $p=0,63$ ), чем в I и II соответственно (рисунок 23).

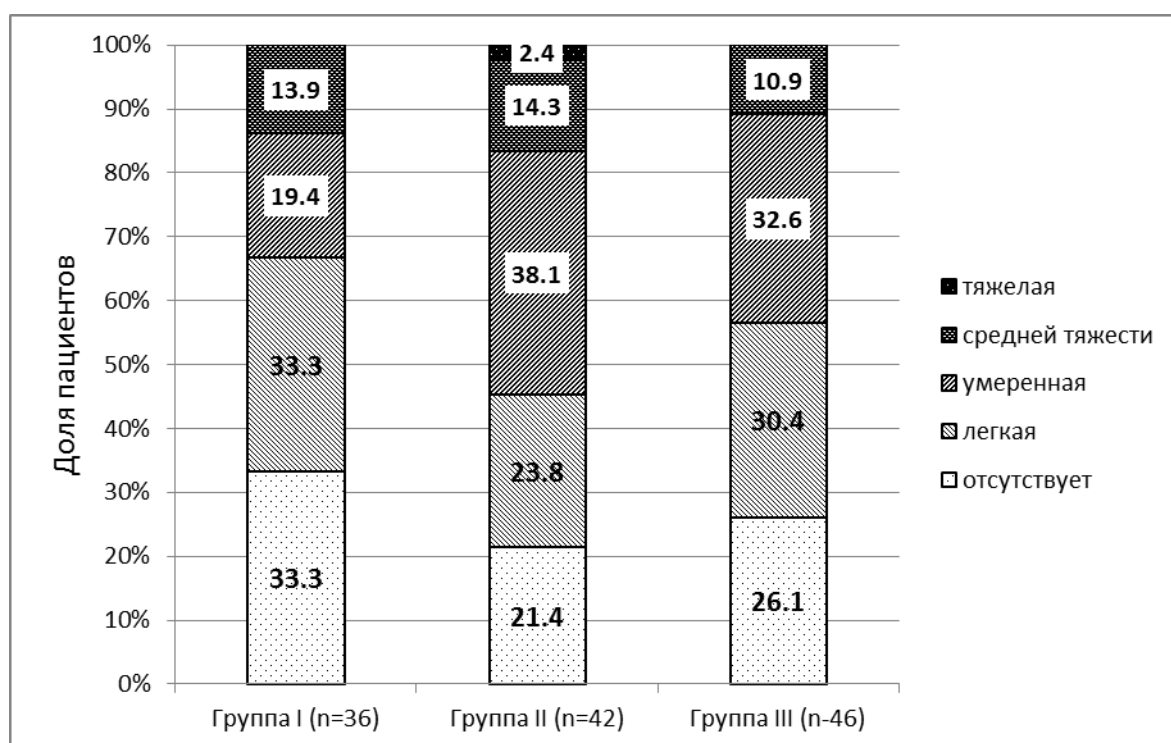


Рисунок 23 – Доля пациентов с эпилепсией с различной степенью выраженности депрессивных расстройств на фоне стандартной и модифицированной терапии через 2 года наблюдения

В целом, суммарный балл по результатам тестирования по опроснику Бека за 2 года наблюдения в группе I вырос на 12,2% ( $p=0,46$ ), в группе II – на 13,5% ( $p=0,41$ ) и был на 18,7% выше ( $p=0,048$ ) по сравнению с группой I; в группе III суммарный балл снизился на 8,8% ( $p=0,63$ ) и был на 1,4% ( $p=0,99$ ) и 18,1% ( $p=0,049$ ) ниже по сравнению с аналогичным показателем в группах I и II (таблица 27).

Согласно результатам тестирования по международному опроснику по изучению депрессии (CES-D) в начале исследования симптомы депрессии выявлены у двух трети пациентов (62,1%), в том числе у 55,6% пациентов группы I, 64,3% пациентов группы II и 65,2% пациентов группы III, т.е у пациентов с низким ликворокраниальным индексом симптомы депрессии отмечались на 16,5% случаев чаще ( $p=0,072$ ). Среди пациентов, у которых выявлялись депрессивные нарушения в большинстве случаев диагностировалась депрессия легкой степени, в группах II и III, кроме того, отмечалось по одному случаю депрессии тяжелой степени (2,4 и 2,2%), а депрессия средней степени верифицировалась в 23,7 и 23,9% случаев соответственно.

Т а б л и ц а 27 - Суммарный балл оценки депрессии по опроснику Бека у пациентов с эпилепсией на протяжении 2 лет наблюдения на фоне стандартной и модифицированной терапии эпилепсии ( $M \pm \sigma$ )

Период наблюдения	Группа I (n=36)	Группа II (n=42)	Группа III (n=46)
Начало исследования	13,1±2,08	15,6±3,02	15,9±2,4
1 год	13,9±3,2	16,5±3,5	15,2±2,9
2 года	14,7±2,1	17,7±3,1*	14,5±3,2^
* - наличие статистически значимых различий по сравнению с группой I, ^ - наличие статистически значимых различий по сравнению с группой II			

Через 2 года наблюдений в группе I статистически значимых изменений не было (рисунок 24).

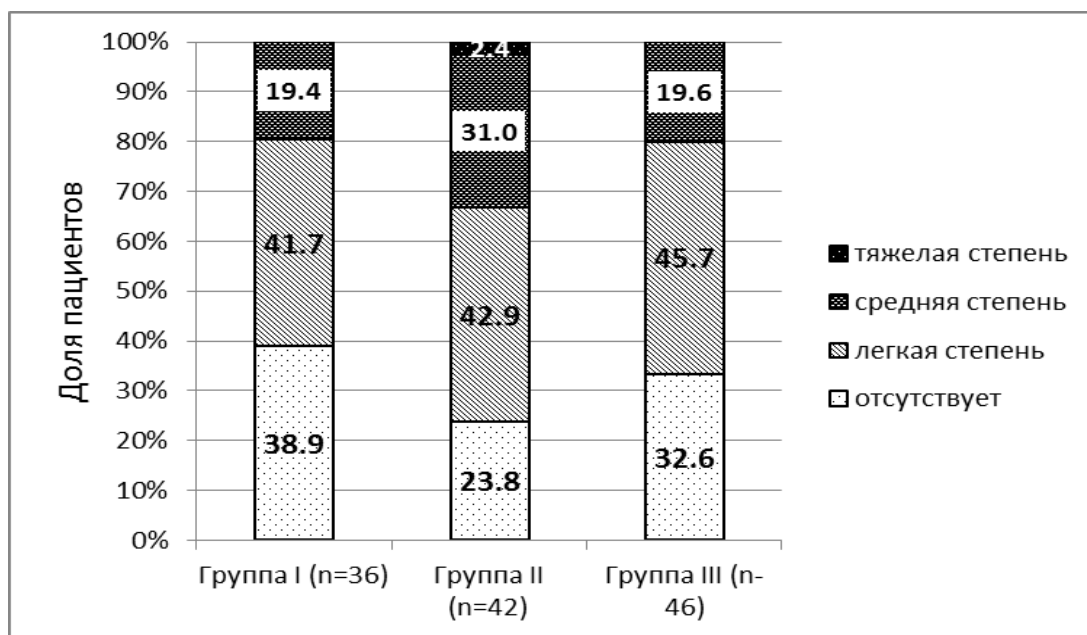


Рисунок 24 – Доля пациентов с депрессией различной степени тяжести на фоне стандартной и модифицированной терапии через 2 года наблюдения

В группе II доля пациентов с легкой степенью депрессии увеличилась на 11,1% ( $p=0,66$ ) и была на 2,9% выше ( $p=0,92$ ), чем в группе I; доля пациентов с депрессией средней степени увеличилась на 23,4% ( $p=0,46$ ) и превышала аналогичный показатель в группе I на 59,2% ( $p=0,38$ ). В группе III доля пациентов с депрессией легкой степени увеличилась на 14,3% ( $p=0,53$ ) и была на 9,6% выше, чем в группе I ( $p=0,72$ ), и на 6,5% выше, чем в группе II ( $p=0,79$ ). Доля пациентов с депрессией средней степени снизилась на 22,2% ( $p=0,61$ ) и была на 0,6% выше по сравнению с группой I ( $p=0,99$ ) и на 36,8% ниже по сравнению с группой III ( $p=0,22$ ).

В целом, в начале исследования у пациентов с низким ликворокраниальным индексом суммарный балл был на 26,5% выше, чем у пациентов с нормальным ликворокраниальным индексом ( $p=0,046$ ) (таблица 28). Через год наблюдения в группе I суммарный балл увеличился на 17,2% ( $p=0,065$ ), в группе II – на 12,4% ( $p=0,13$ ), в группе III снизился на 6,6% ( $p=0,42$ ). За последующий год наблюдения суммарный балл в группе I вырос еще на 10,6% ( $p=0,13$ ), в группе II – на 3,9% ( $p=0,56$ ), а в группе III – снизился на 5,8% ( $p=0,27$ ).

Т а б л и ц а 28 – Суммарный балл оценки депрессии у пациентов с эпилепсией по опроснику CES-D на протяжении двух лет наблюдения на фоне применения стандартной и модифицированной терапии ( $M \pm \sigma$ )

Период наблюдения	Группа I (n=36)	Группа II (n=42)	Группа III (n=46)
Начало исследования	20,4±7,3	25,8±6,1*	25,9±6,4*
1 год	21,6±8,1	27,9±7,2	24,2±6,8
2 года	23,9±4,2	29±5,3*	22,8±7,5^
* - наличие статистически значимых различий по сравнению с группой I, ^ - наличие статистически значимых различий по сравнению с группой II			

Таким образом, за 2 года ведения пациентов с эпилепсией и признаками краниocereбральной диспропорции суммарный балл тестирования по опроснику CES-D в группе I вырос на 17,2% ( $p=0,076$ ), в группе II – на 12,4% и был на 21,3% выше, чем в группе I ( $p=0,048$ ). В группе пациентов, получавших модифицированную терапию, суммарный балл снизился на 12% ( $p=0,081$ ) и был на 4,6% ниже, чем в группе I ( $p=0,69$ ), и на 21,4% ниже, чем в группе II ( $p=0,046$ ). Это свидетельствует о том, что в группах пациентов I и II наблюдалась тенденция к усилению депрессии, особенно выраженная в группе лиц с низким ликворокраниальным индексом. Изменение тактики ведения подобных пациентов с включением в схему лечения дегидратационной терапии позволило уменьшить проявления депрессии у пациентов с эпилепсией и признаками краниocereбральной диспропорции, что подтверждается данными корреляционного анализа о влиянии схемы терапии на суммарный балл тестирования по опроснику CES-D ( $G=0,17$ ,  $p=0,036$ ).

Проявления тревожности оценивали с помощью личностной шкалы проявления тревоги (J. Teylor). Установлено, что при первичном тестировании в начале исследования у большинства пациентов группы I уровень тревоги

классифицировался как средний с тенденцией к низкому (41,7%), а у пациентов групп II и III – как средний с тенденцией к высокому (33,3%).

При тестировании через 1 и 2 года наблюдения уровень тревоги в группе I статистически значимо не изменялся (таблица 29).

Т а б л и ц а 29 – Степень выраженности тревоги у пациентов с эпилепсией по личностной шкале проявлений тревоги через 2 года наблюдения на фоне стандартной и модифицированной терапии

Уровень тревоги	Группа I (n=36)		Группа II (n=42)		Группа III (n=46)	
	абс	%	абс	%	абс	%
Низкий	10	27,8	6	14,3	13	28,3
Средний с тенденцией к низкому	14	38,9	10	23,8	17	37
Средний с тенденцией к высокому	11	30,6	16	38,1	13	28,3
Высокий	1	2,8	7	16,7*	3	6,5
Очень высокий	0	0	3	7,1	0	0
Примечание: * - наличие статистически значимых отличий по сравнению с группой I						

В группе II увеличивалась доля пациентов со средним уровнем тревоги с тенденцией к высокому – на 14,4% ( $p=0,65$ ) и была на 24,7% выше, чем в группе I ( $p=0,49$ ); с высоким уровнем тревоги – на 75,4% ( $p=0,52$ ) и была в 6 раз выше, чем в группе I ( $p=0,044$ ); с очень высоким уровнем – в 3 раза ( $p=0,62$ ) на фоне снижения доли пациентов с низким уровнем тревоги на 40% ( $p=0,27$ ) и средним уровнем с тенденцией к низкому на 23,2% ( $p=0,46$ ) (ниже на 48,6 ( $p=0,14$ ) и 38,8% ( $p=0,15$ ) по сравнению с группой I соответственно).

В группе III увеличилась доля пациентов с низким уровнем тревоги на 18,2% ( $p=0,63$ ) и была выше аналогичного показателя в группе I на 1,7%



( $p=0,96$ ), в группе II – на 97,8% ( $p=0,11$ ). Доля пациентов со средним уровнем тревоги с тенденцией к низкому выросла на 21,4% ( $p=0,51$ ) и была ниже аналогичного показателя в группе I на 5% ( $p=0,86$ ), но выше, чем в группе II – на 55,2% ( $p=0,18$ ). Доля пациентов со средним уровнем тревоги с тенденцией к высокому сократилась на 18,8% ( $p=0,50$ ) и была на 7,5% ниже аналогичного показателя в группе I ( $p=0,57$ ) и на 25,8% - в группе II ( $p=0,33$ ). Доля пациентов с высоким уровнем тревоги сократилась на 25% ( $p=1,0$ ) и была в 2,3 выше, чем в группе I ( $p=0,63$ ), и на 60,9% ниже, чем в группе II ( $p=0,18$ ). Очень высокий уровень тревоги не демонстрировал ни один пациент в группах I и III через 2 года наблюдений.

Средний балл по личностной шкале проявлений тревоги в первых год наблюдения в группе I увеличился на 3,2% ( $p=0,87$ ), в группе II – на 3,2% ( $p=0,86$ ) и был на 23,7% выше по сравнению с группой I ( $p=0,53$ ), в группе III уменьшился на 6,3% ( $p=0,54$ ) и был на 13,7% выше ( $p=0,14$ ) по сравнению с группой I и на 8,0% ниже ( $p=0,37$ ) по сравнению с группой II (рисунок 25).

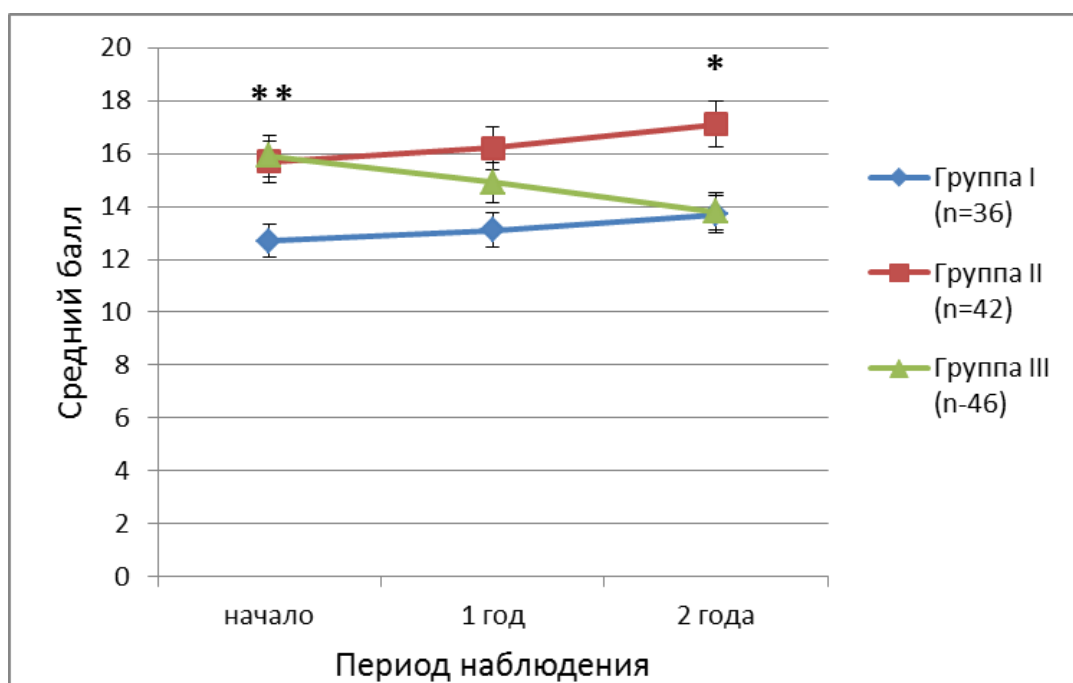


Рисунок 25 – Средний балл по личностной шкале оценки тревоги у пациентов с эпилепсией на протяжении двух лет наблюдения на фоне стандартной и модифицированной терапии

За следующий год наблюдения средний балл в группе I увеличился еще на 4,6% ( $p=0,76$ ), в группе II – на 5,6% ( $p=0,69$ ), в группе III снизился на 7,4% ( $p=0,52$ ). В целом, за 2 года наблюдения суммарный балл в группе I увеличился на 7,9% ( $p=0,51$ ), в группе II – на 8,9% ( $p=0,46$ ) и был на 24,8% выше по сравнению с группой I ( $p=0,048$ ); а в группе III снизился на 13,2% ( $p=0,12$ ) и был на 0,73% выше, чем в группе I ( $p=0,99$ ), и на 19,3% ниже, чем в группе II ( $p=0,071$ ).

Таким образом, внедрение тактики ведения пациентов с эпилепсией и признаками краниocereбральной диспропорции, включающей частые визиты к врачу, оценка внутричерепного давления и применение дегидратационной терапии, позволяло снизить уровень тревожности у пациентов с низким ликворокраниальным индексом, что подтверждается наличием корреляционной связи слабой степени между средним баллом по личностной шкале оценки тревоги и схемой лечения пациентов ( $G=0,19$ ,  $p=0,038$ ). Снижение уровня тревоги и депрессии привело к улучшению качества жизни этой группы пациентов.

При тестировании пациентов по шкале агрессии Юдовского (OASCL) результат оказался отрицательным в две трети случаев, остальная треть пациентов (30,6% пациентов группы I, 38,1% пациентов группы II и 39,1% пациентов группы III) демонстрировала низкий уровень агрессии. При первичном тестировании в начале исследования суммарный балл в группе I составлял  $1,9 \pm 1,2$ , в группах II и III он был выше на 10,5% ( $p=0,67$ ) и составлял  $2,1 \pm 1,5$  и  $2,1 \pm 1,3$  соответственно. На протяжении 2 лет наблюдения статистически значимых отличий по уровню агрессии выявлено не было. При тестировании через 2 года низкий уровень агрессии демонстрировали 33,4% пациентов группы I (прирост 9,2%,  $p=0,74$ ), 40,5% пациентов группы II (прирост 6,3%,  $p=0,85$ ) и 34,7% пациентов группы III (снижение на 11,3%,  $p=0,39$ ). Суммарный балл в группах I и III не отличался и составлял  $2,0 \pm 1,3$  и  $2,0 \pm 1,5$  соответственно, а в группе II был на 5% выше ( $p=0,91$ ) –  $2,1 \pm 1,4$ .

Одним из важных составляющих качества жизни является полноценный сон. Согласно результатам оценки по шкале SQS в начале наблюдения, комплексные нарушения сна регистрировались у 2/3 пациентов и несколько чаще отмечались в группах II и III по сравнению с группой I (на 10,3%,  $p=0,59$ , и 10,7%,  $p=0,58$ , соответственно). В структуре нарушений сна преобладали трудности с засыпанием, ночные пробуждения и дневная сонливость.

Через 2 года наблюдения при оценке по шкале SQS установлено, что доля пациентов с трудностями засыпания в группе I увеличилась на 14,5% ( $p=0,33$ ), в группе II – на 23,5% ( $p=0,38$ ) и была на 12,5% выше по сравнению с группой I ( $p=0,62$ ); в группе III уменьшилась на 15,8% ( $p=0,52$ ) и была на 21,8% ниже по сравнению с группой I ( $p=0,37$ ) и на 30,4% - по сравнению с группой II ( $p=0,15$ ) (таблица 30).

Доля пациентов с ночными пробуждениями в группе I увеличилась на 11,1% ( $p=0,79$ ), в группе II – на 27,2% ( $p=0,47$ ) и была на 20% выше по сравнению с группой I ( $p=0,60$ ); в группе III уменьшилась на 16,7% ( $p=0,63$ ) и была на 21,8% ниже по сравнению с группой I ( $p=0,53$ ) и на 34,8% - по сравнению с группой II ( $p=0,22$ ).

Доля пациентов, у которых отмечался поверхностный сон, в группе I увеличилась на 12,6% ( $p=0,78$ ), в группе II – на 20% ( $p=0,62$ ) и была на 14,3% выше по сравнению с группой I ( $p=0,72$ ); в группе III уменьшилась на 9,1% ( $p=0,80$ ) и была на 13,0% ниже по сравнению с группой I ( $p=0,73$ ) и на 23,9% - по сравнению с группой II ( $p=0,46$ ).

Доля пациентов, которых беспокоила дневная сонливость, в группе I увеличилась на 22,2% ( $p=0,60$ ), в группе II – на 36,3% ( $p=0,35$ ) и была на 16,9% выше по сравнению с группой I ( $p=0,63$ ); в группе III уменьшилась на 15,4% ( $p=0,46$ ) и была на 21,7% ниже по сравнению с группой I ( $p=0,50$ ) и на 33% - по сравнению с группой II ( $p=0,23$ ).

Т а б л и ц а 30 – Виды нарушений сна по шкале SQS у пациентов с эпилепсией и признаками краниocereбральной диспропорции через 2 года наблюдения на фоне стандартной и модифицированной терапии

Нарушение сна	Группа I (n=36)		Группа II (n=42)		Группа III (n=46)	
	абс	%	абс	%	абс	%
Трудности засыпания	16	44,4	21	50	16	41,3
Ночные пробуждения	10	27,8	14	33,3	10	26,1
Поверхностный сон	9	25	12	28,6	10	23,9
Дневная сонливость	11	30,6	15	35,7	11	28,3
Трудности засыпания после ночного пробуждения	5	13,9	9	21,4	6	17,4
Головная боль, тяжесть в голове по утрам	6	16,7	10	23,8	2	15,2*
Засыпания со вздрагиваниями	2	5,6	5	11,9	1	8,7
Трудности включения в трудовую деятельность	4	11,1	8	19,0	3	13
Примечание: * - наличие статистически значимых отличий между группами II и III						

Доля пациентов с трудностями засыпания после ночного пробуждения в группе I не изменилась, в группе II увеличилась на 28,3% ( $p=0,57$ ) и была на 54,3% выше по сравнению с группой I ( $p=0,23$ ); в группе III уменьшилась на 25% ( $p=0,56$ ) и была на 6,1% ниже по сравнению с группой I ( $p=0,91$ ) и на 39,1% - по сравнению с группой II ( $p=0,30$ ).

Доля пациентов, которые ощущали головную боль, тяжесть в голове по утрам, в группе I увеличилась на 50,2% ( $p=0,73$ ), в группе II – на 66,5 % ( $p=0,40$ ) и была на 42,9% выше по сравнению с группой I ( $p=0,62$ ); в группе III уменьшилась на 71,4% ( $p=0,16$ ) и была на 73,9% ниже по сравнению с группой I ( $p=0,13$ ) и на 81,7% - по сравнению с группой II ( $p=0,011$ ).

Доля пациентов, которые ощущали вздрагивания во время засыпания, в группе I не изменилась, в группе II увеличилась на 67,7% ( $p=0,71$ ) и была в 2,1 раза выше по сравнению с группой I ( $p=0,44$ ); в группе III уменьшилась на 75%

( $p=0,36$ ) и была на 60,9% ниже по сравнению с группой I ( $p=0,58$ ) и на 81,7% - по сравнению с группой II ( $p=0,099$ ).

Доля пациентов, испытывающих трудности при включении в трудовую деятельность, в группе I увеличилась на 33,9% ( $p=1,0$ ), в группе II – на 60 % ( $p=0,55$ ) и была на 71,4% выше по сравнению с группой I ( $p=0,33$ ); в группе III уменьшилась на 50% ( $p=0,49$ ) и была на 41,3% ниже по сравнению с группой I ( $p=0,69$ ) и на 65,8% - по сравнению с группой II ( $p=0,11$ ).

Таким образом, на протяжении 2 лет наблюдения структура нарушений сна у пациентов с эпилепсией не изменялась, в группах I и II наблюдалось увеличение доли пациентов с отдельными видами или комплексным нарушением сна, более выраженное в группе с низким ликворокраниальным индексом. На фоне модификации терапии пациентов с эпилепсией и признаками краниocereбральной диспропорции с нормализацией внутричерепного давления происходило улучшение качества сна, особенно снижалась доля пациентов, испытывающих головную боль и тяжесть в голове по утрам и вздрагивания во время засыпания.

В целом, в начале исследования суммарный балл по шкале SQS у пациентов группы I составил  $11,8 \pm 4,2$  балла, у пациентов группы II был на выше на 11,9% ( $p=0,67$ ), а у пациентов группы III – на 17,8% ( $p=0,29$ ) (рисунок 26). Через 1 год наблюдения суммарный балл в группе I увеличивался на 5,1% ( $p=0,87$ ), в группе II – на 5,3% ( $p=0,86$ ) и был на 12,1% выше по сравнению с группой I ( $p=0,42$ ). Суммарный балл в группе III снижался на 5,8% ( $p=0,82$ ) и был на 5,6% выше, чем в группе I ( $p=0,83$ ), и на 5,8% ( $p=0,8$ ) ниже, чем в группе II. За второй год наблюдения суммарный балл в группе I увеличился еще на 4% ( $p=0,91$ ), в группе II – на 5,8% ( $p=0,81$ ), а в группе III снизился на 6,9% ( $p=0,62$ ).

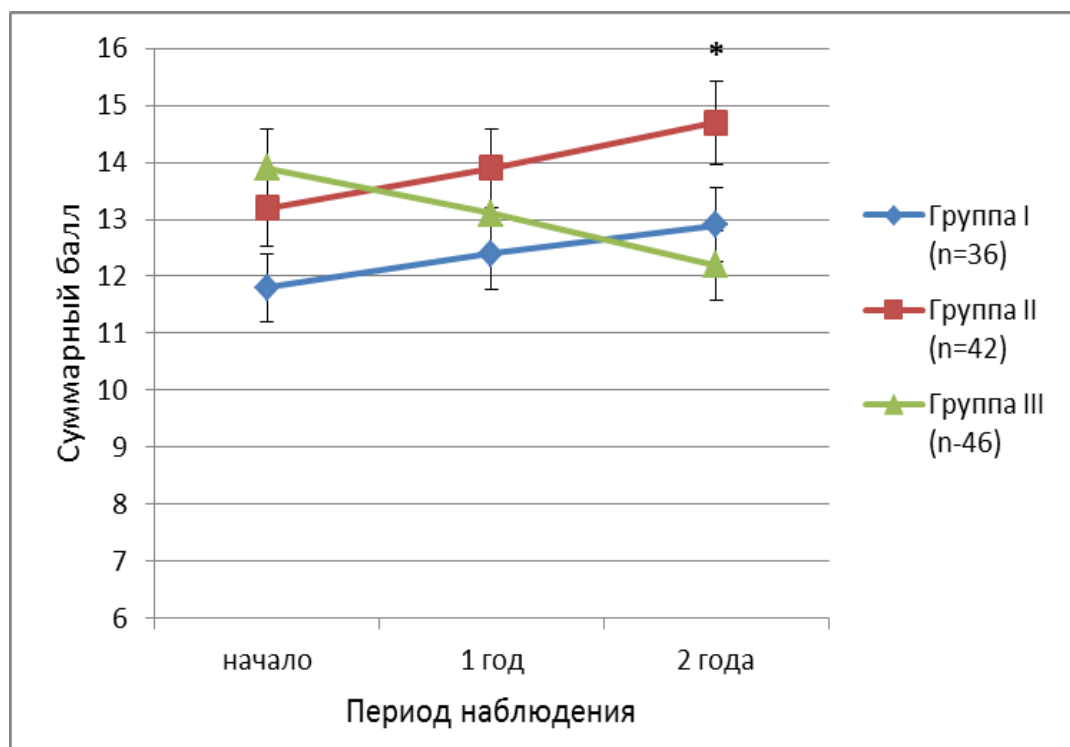


Рисунок 26 – Суммарный балл по шкале SQS у пациентов с эпилепсией и признаками краниocereбральной диспропорции на протяжении двух лет наблюдения на фоне стандартной и модифицированной терапии

Таким образом, за 2 года наблюдения суммарный балл по шкале SQS в группе I увеличился на 9,3% ( $p=0,45$ ), в группе II – на 11,4% ( $p=0,13$ ) и был на 14% выше по сравнению с группой I ( $p=0,09$ ). В группе III суммарный балл уменьшился на 12,2% ( $p=0,19$ ) и был на 5,4% ниже по сравнению с группой I ( $p=0,82$ ) и на 17% по сравнению с группой III ( $p=0,049$ ). Таким образом, применение модифицированной терапии у пациентов с эпилепсией и низким ликворокраниальным индексом позволяет улучшить качество сна в данной группе, что подтверждается данными корреляционного анализа о наличии связи между видом лечения и суммарным баллом по шкале SQS ( $G=0,21$ ,  $p=0,024$ ).

В целом, внедрение тактики ведения пациентов с эпилепсией и признаками краниocereбральной диспропорции, включавшей частые визиты к врачу, контроль внутричерепного давления и применение дегидратационной терапии, позволило снизить уровень тревоги и депрессии, повысить качество

сна, нивелировать головную боль и тяжесть в голове по утрам и вздрагивания во время засыпания у пациентов с низким ликворокраниальным индексом, что позволило сохранить субъективную оценку уровня качества жизни у данной группы пациентов, а на фоне снижения частоты эпилептических приступов и улучшения когнитивных функций даже несколько повысить ее в отличие от группы лиц, получавших стандартную терапию.

### **Резюме**

Таким образом, на втором этапе исследования нами проведено сравнение клинического течения эпилепсии и нейропсихологического статуса на основе жалоб, данных анамнеза, нейропсихологического тестирования, изучения качества жизни и отдельных состояний, влияющих на него, у молодых лиц с признаками краниocereбральной диспропорции на фоне стандартной терапии противоэпилептическими препаратами и модифицированной терапии, дополнительно включающей дегидратационную терапию для коррекции повышенного внутричерепного давления. В начале исследования повышенное внутричерепное давление регистрировалось у 78,3% пациентов, за два года динамического наблюдения каждые 1,5-3 месяца и медикаментозной коррекции в 58,7% случаев его удалось нормализовать. Нормализация внутричерепного давления привела к уменьшению частоты эпилептических приступов и позволила снизить долю пациентов с очень частыми приступами на 50%, с частыми приступами – на 35,9%. В группах пациентов, получающих стандартную терапию, частота приступов на протяжении двух лет наблюдения статистически значимо не изменялась. Проведенная дегидратационная терапия также привела к улучшению общего состояния пациентов, снижению частоты жалоб на головную боль, утомляемость и нарушение сна.

При тестировании памяти, внимания и когнитивных функций пациенты, получающие модифицированную терапию, показали лучшие результаты по сравнению с лицами, получающими стандартную терапию. Таким образом, введение в схему лечения эпилепсии у молодых лиц с признаками

краниоцеребральной диспропорции дегидратационной терапии позволило сохранить когнитивные функции, у некоторых пациентов их улучшить либо предотвратить развитие тяжелых когнитивных нарушений в виде деменции средней и тяжелой степени, а также дефицита внимания, что особенно актуально для пациентов трудоспособного возраста. Своевременная коррекция повышенного внутричерепного давления позволяет предотвратить значительное усугубление патопсихологического дефицита, нарушений кратковременной и долговременной памяти и когнитивной деятельности в целом, что позволяет пациентам сохранить работоспособность и внутрисемейное и социальное взаимодействие.

В группе пациентов с низким ликворокраниальным индексом, получавших модифицированную терапию удалось снизить степень выраженности тревожно-депрессивных расстройств и улучшить качество сна.

Таким образом, предложенная нами тактика ведения пациентов с эпилепсией и признаками краниоцеребральной диспропорции и модификация медикаментозной терапии позволили сохранить субъективную оценку уровня качества жизни у данной группы пациентов и даже несколько улучшить ее, в отличие от группы лиц, получавших стандартную терапию.



## ГЛАВА 5

### ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе онтогенеза под влиянием эндогенных и экзогенных факторов человек приобретает индивидуальные особенности, которые в ряде случаев могут оказывать влияние на течение различных патологических процессов. Краниометрия является важным методом обследования пациента. Изменение размеров черепа может отражать как нормальное его развитие, так и указывать на текущий патологический процесс [Ларькин В. И, 2007]. Согласно данным литературы, формирование мозгового черепа завершается к 21 году [Байбаков С. Е., 2011]. Учитывая тот факт, что наиболее интенсивно рост черепа происходит в период детства, наибольшее значение динамика изменения размеров черепа имеет в педиатрической практике [Ларькин В. И, 2005, 2006]. Однако данный показатель может косвенно указывать на наличие краниоцеребральной диспропорции у взрослого человека и являться важным прогностическим фактором течения различных патологических процессов, что отражает наше исследование и подтверждают исследования других авторов [Ларькин В. И, 2005, 2006; Озерова В. И. и др., 2009; Щедренок А. В. и др., 2014; Dukart J. et al., 2013; Groves A.R. et al., 2012; Lampert E.J. et al., 2013; Ritvanen A. G. et al., 2013; Sonmez O.F. et al., 2013; Westman E. Et al., 2013].

На сегодняшний день все чаще проводятся стереоморфологические исследования с целью изучения особенностей пространственной организации биологических объектов. Особый интерес ученых вызывает изучение черепа и головного мозга. В настоящее время благодаря большому прогрессу в области медицинской визуализации появилась возможность получать точные в том числе и трехмерные прижизненные изображения черепа при помощи компьютерной томографии высокого разрешения. Прижизненное исследование позволяет делать выводы об анатомических предпосылках к различным

заболеваниям, и особенностям их течения у конкретного человека [Мареев О.В. и др., 2015].

На протяжении многих лет, эпилепсия остается одной из актуальных и сложных междисциплинарных проблем, при этом данное заболевание имеет важнейшее медико-социальное значение, поскольку затрагивает все сферы жизни человека, нередко становится причиной инвалидизации и социальной дезадаптации [Бурдаков В. В., 2011; Морозова Е. А., 2010; Vos T. et al., 2012]. Люди с эпилепсией страдают от стигматизации, предрассудков и ограничений, которые могут поставить под угрозу социальную интеграцию, самооценку, общественную жизнь и качество жизни этих больных [Baybas S. et al., 2017; Bruno E. et al., 2012; Han S., 2015; Luna J. et al., 2017; Tedrus G.M.A.S., 2018]. Диагноз эпилепсии может иметь негативные последствия как для самого пациента, так и для его семьи, и косвенно, для общества [Mahrer-Imhot R. et al., 2013]. Стигматизация, которую испытывают пациенты, страдающие эпилепсией, может усугубляться непредсказуемым характером заболевания, наличием психических сопутствующих заболеваний, вовлечением когнитивной сферы или социальными трудностями [Mahrer-Imhot R. et al., 2013].

Для изучения особенностей течения неизвестной эпилепсии у взрослых пациентов, состояния их когнитивных функций и качества жизни в зависимости от значения ликворокраниального индекса, мы провели исследование, в ходе которого на первом этапе изучали особенности течения заболевания, состояние когнитивных функций и уровень качества жизни у пациентов с различными значениями ликворокраниального индекса, а на втором этапе была проведена оценка влияния на эти показатели модифицированной терапии с включением ацетазоламида.

Ацетазоламид является одним из наиболее часто применяемых диуретиков в клинической практике врачей различных специальностей [Рачин А. П., 2012]. Препарат обладает способностью снижать продукцию спинномозговой жидкости, уменьшает размер боковых желудочков мозга, что доказано в экспериментальных исследованиях [Gao F. et al., 2016]. Данный

препарат проникает через гематоэнцефалический барьер и ингибирует карбоангидразу в тканях мозга, что ведет к уменьшению продукции спинномозговой жидкости сосудистыми сплетениями и повышает порог раздражения церебральных нейронов, обуславливая его противоэпилептическую активность [Рачин А. П., 2012]. Ацетазоламид ингибирует экспрессию аквапорина-4 – белка водных каналов, высокая концентрация которого определяется в мембранах ножек астроцитов, особенно тех, которые участвуют в образовании гематоэнцефалического барьера или расположены в местах контакта мозга с ликвором [Искра Д. А., 2017]. Доказана эффективность ацетазоламида при ликвородинамических нарушениях, внутричерепной гипертензии, цефалгиях, а также эпилепсии [Меликян Э., 2011; Рачин А. П., 2012].

В настоящее время эпилепсия в отличие от многих других неврологических заболеваний считается потенциально излечимым заболеванием и в большинстве случаев (70%) его можно контролировать с помощью современных противоэпилептических препаратов [Гусев Е. И., 2013; Лесик О. О., 2017; Мазина Н. К. и др., 2017; Мухин К. Ю., 2017].

Анализируя жалобы, предъявляемые пациентами, включенными в наше исследование, было выявлено, что всех больных беспокоили приступы, частота которых варьировала в зависимости от значения ликворокраниального индекса. Чаще приступы регистрировались в группах пациентов с низкими значениями данного показателя. Учитывая тот факт, что несмотря на адекватно подобранную терапию в группах пациентов с низким ликворокраниальным индексом, более чем у половины пациентов отмечались частые эпилептические приступы, наличие краниоцеребральной диспропорции с низким ликворокраниальным индексом может являться одним из факторов фармакорезистентности. Что также доказывает снижение частоты приступов при нормализации внутричерепного давления на фоне применения модифицированной терапии с добавлением ацетазоламида. В немногочисленных исследованиях других авторов показана эффективность

коррекции ликвородинамических нарушений с применением шунтирующих операций у пациентов с фармакорезистентностью и гидроцефалией [Чмутин Г. Е., 2005].

Более 90% пациентов, включенных в наше исследование, вне зависимости от значения ликворокраниального индекса предъявляли жалобы на снижение памяти, что является серьезной проблемой как для самого пациента, так и для его окружения [Thompson P.J. et al., 2016]. Согласно данным литературы, расстройство памяти характерно для больных эпилепсией, оно является самым важным и ранним признаком нарушения когнитивных функций при данном заболевании [Цыганова А. А., 2016].

Жалобы на головную боль, наряду с утомляемостью и снижением памяти, входили в тройку самых распространенных неспецифических жалоб. При этом пациенты с низкими значениями ликворокраниального индекса чаще испытывали головные боли, чем больные с нормальным значением данного показателя. Наличие головных болей отмечали 66,7% пациентов с нормальными значениями ликворокраниального индекса и 71,4% пациентов, имеющих низкие значения данного показателя. Наши данные согласуются с данным литературы, демонстрирующими высокую частоту встречаемости головной боли у пациентов с эпилепсией [Коротков А. Г., 2016; Kim D. W., 2017]. Отмечено, что 8-24% пациентов с эпилепсией страдают от мигрени [Музалевская Д. С., 2016]. При этом фокальные эпилепсии, в частности неизвестные, ассоциированы с более высокими показателями встречаемости мигрени, чем генетическая эпилепсия [Silberstein S.D. et al., 2008]. С одной стороны, общие клинические черты мигрени и эпилепсии позволяют предполагать и наличие общих патогенетических механизмов [Музалевская Д. С., 2016; Kim D. W., 2017]. С другой стороны, по нашему мнению, упорные головные боли у пациентов с эпилепсией могут быть обусловлены нарушением краниоцеребральных взаимоотношений и повышением внутричерепного давления, проявлением которого является сильная головная боль.

В нашем исследовании признаки повышенного внутричерепного давления по данным клинического обследования, данных офтальмологического осмотра с оценкой состояния глазного дна, а также данных магнитно-резонансной томографии, регистрировались у большинства пациентов с низким ликворокраниальным индексом. При этом применение ацетазоламида в комплексной терапии больных эпилепсией с низким ликворокраниальным индексом позволило снизить долю пациентов с цефалгией на 25%. Результаты различных клинических исследований также свидетельствуют о высокой терапевтической эффективности ацетазоламида при лечении головных болей различного происхождения, в том числе тех, патогенез которых определяется повышением внутричерепного давления [Искра Д. А., 2017]. По данным M.R. Chaaban и соавторов, ацетазоламид более чем в два раза снижает частоту и выраженность цефалгий, причиной которых является повышение внутричерепного давления [Chaaban M.R. et al., 2013]. Также эффективность ацетазоламида в качестве средства дополнительной терапии у больных с рефрактерной эпилепсией, в том числе при наличии внутричерепной гипертензии и гидроцефалии была доказана в исследовании Э. Меликян и В. Лебедевой [Меликян Э., 2011].

Благодаря проводимой терапии нам удалось нормализовать внутричерепное давление у пациентов с краниоцеребральной диспропорцией и низким ликворокраниальным индексом, следствием чего, стало снижение частоты эпилептических приступов. Через 2 года доля пациентов с очень частыми приступами и с частыми приступами снизилось на 50% и 35,9% соответственно. При этом на фоне стандартной терапии в группах пациентов, не получавших ацетазоламид, частота приступов сохранялась на прежнем уровне.

Сон является неотъемлемой частью жизни живых организмов. Его качество оказывает существенное влияние на жизнедеятельность человека, оно определяет многие физиологические параметры, такие как интенсивность и качество мыслительной деятельности, память, настроение, самочувствие.

Неполноценный сон может стать причиной развития различных патологических состояний, включая психические расстройства, заболевания сердечно-сосудистой системы, ожирение, диабет, обостренную реакцию на стресс и другое [Тараканов С. А. и др., 2012]. Более половины пациентов, страдающих эпилепсией, включенных в наше исследование, предъявляли жалобы на нарушения сна, при этом чаще об этой проблеме сообщали больные с низкими значениями ликворокраниального индекса. Для пациентов с эпилепсией хорошее качество сна является крайне важным компонентом общего здоровья, но, к сожалению, довольно часто в повседневной практике ему не уделяется должного внимания. Между тем пациенты, страдающие эпилепсией, часто жалуются на сонливость в дневное время и плохой сон, что подтверждает наше исследование и работы других авторов [Карлов В. А., 2017; Garcia-Morales I. et al., 2014].

Нами было проведено комплексное обследование пациентов с применением клинических, электрофизиологических и нейровизуализирующих методов. Дебют заболевания у всех пациентов, включенных в наше исследование, произошел до 35 лет. Пациенты с низким ликворокраниальным индексом имели достоверно меньшую окружность головы, чем пациенты с нормальным его значением. Кроме того, они имели более раннее начало заболевания и более тяжелое его течение. Применение модифицированной терапии у пациентов с признаками повышенного внутричерепного давления и низким ликворокраниальным индексом способствовало снижению частоты эпилептических приступов.

Нам не удалось найти работы, посвященные изучению краниоцеребральной диспропорции у больных эпилепсией, однако влияние нарушенных внутричерепных взаимодействий изучено при травмах, опухолях, гидроцефалии, микроцефалии и других заболеваниях [Ларькин В. И., 2007; Потемкина Е. Г., 2015; Щедренко В.В. и др., 2014; Dukart J. et al., 2013; Lampert E.J. et al., 2013; Trivedi M.A. et al., 2011; Westman E. et al., 2013]. Ученые отмечают важную роль малого объема интракраниального пространства в

прогнозе неблагоприятного исхода при нейрохирургической патологии [Потемкина Е. Г., 2015; Щедренко В. В. и др., 2014].

На сегодняшний день магнитно-резонансная томография является стандартом обследования пациентов с эпилепсией [Зуев В. В. и др., 2012; Калинин В. А. и др., 2017]. Возможности данного метода позволяют не только обнаружить аномалии структуры головного мозга, но и выявить признаки повышенного внутричерепного давления, а также провести краниометрию и волюмометрию с целью расчета ликворокраниального индекса, значение которого, как показало наше исследование, имеет важное прогностическое значение. Согласно данным корреляционного анализа выявлена прямая корреляционная связь средней степени между значением ликворокраниального индекса и бипариетальным размером черепа; значением ликворокраниального индекса и суммой ширины боковых желудочков и третьего желудочка.

Когнитивные нарушения у больных эпилепсией привлекают в последние годы всё большее внимание ученых всего мира [Зенкова А. Л., 2014]. Это связано с тем, что эффективность современных антиэпилептических препаратов стала достаточно высокой, и значительное урежение или даже прекращение эпилептических приступов уже не кажется врачам и пациентам достаточным эффектом лечения. Теперь на первый план выходят целостные показатели качества жизни больного, и в этой связи когнитивные функции пациента и его психическое состояние играют важнейшую роль. В настоящее время большинством ученых признается мультифакторная природа развития когнитивных нарушений при эпилепсии [Костылев А.А., 2013; Торопина Г. Г. и др., 2014], при этом ведущими факторами признаны: этиология заболевания, характер приступов и влияние противосудорожной терапии [Aldenkamp A.P., Taylor J., Baker G.A., 2008]. Когнитивные нарушения свойственны самому патологическому процессу при эпилепсии, и в настоящее время они изучены и описаны достаточно подробно [Зенкова А. Л., 2014; Мухин К. Ю., 2012; Цыганова А. А., 2016]. Результаты исследования Т.А. Рогачевой и соавторов убедительно демонстрируют, что, даже при отсутствии приступов, очаг

разрядной активности продолжает оказывать своё дезинтегрирующее влияние на головной мозг. [Рогачева Т. А. и др., 2011]. По-видимому, когнитивные нарушения при эпилепсии вызваны теми же этиологическими причинами, которые вызывают и сами приступы.

Согласно данным литературы, наличие частых приступов способствует усугублению когнитивной дисфункции [Мухин К. Ю., 2012; Усюкина М. В., 2011]. Кроме того, генерализованные приступы, эпилептический статус и, связанная с ними, гибель нейронов могут привести к невосстановимым когнитивным нарушениям. Повторные травмы головы, связанные с падениями во время приступа, частые «дропатаки», периоды депрессии, возможные социальная депривация, изоляция и педагогическая запущенность дополнительно могут также вызывать ухудшение когнитивных функций [Мухин К. Ю., 2012]. Отмечено, что более выраженный когнитивный дефицит наблюдается у пациентов с ранним дебютом эпилепсии, длительным течением заболевания, а также имеющих структурно-морфологические изменения головного мозга [Воронкова К. В., 2011; Громов С. А., 2016; Котов О. В., 2011; Лесик О. О., 2017; Якунина О. Н., 2012]. Влияние противоэпилептических препаратов на развитие когнитивного дефицита у пациентов с эпилепсией доказано множеством научных трудов как отечественных, так и зарубежных ученых [Костылев А. А., 2013]. При этом, отмечено, что побочные действия препаратов на когнитивные функции непостоянны. Они могут заметно проявляться у одних пациентов и совершенно отсутствовать у других. Иногда они не заметны самому пациенту, а видны только близким [Пылаева О. А., 2013].

Влияние на когнитивные нарушения свойственны барбитуратам, топирамату и фенитоину. Так, прием барбитуратов приводит к нарушению памяти. Пациенты, получающие фенитоин, нередко демонстрируют замедленное мышление, аналогичный эффект свойственен топирамату, для которого также характерна дисфазия. Лечение этими средствами требует регулярного мониторинга и особого внимания к возможным побочным



эффектам в виде когнитивных нарушений. Для других препаратов (таких как: карбамазепин, вальпроат, оксикабазепин и ламотриджин) характерны мягкие эффекты в виде психомоторного замедления. Когнитивные нарушения, даже незначительно выраженные, у молодых людей могут привести к социальной дезадаптации, нарушению рекомендаций врача и режима лечения, злоупотреблению алкоголем и другими психоактивными веществами [Пылаева О. А., 2013].

Учет влияния различных факторов на когнитивные функции пациентов, страдающих эпилепсией, приобретает все большее значение в практической неврологии. В оценке когнитивных нарушений традиционно используют ряд нейропсихологических тестов на память, внимание, мышление, речь и другие сферы познавательной деятельности человека. Однако в условиях работы неврологической службы проведение всех нейропсихологических тестов весьма затруднительно [Костылев А. А., 2014].

Наряду с другими исследованиями, наше демонстрирует наличие когнитивной дисфункции у пациентов, страдающих эпилепсией. Как и в работах других авторов, в нашем исследовании установлена тенденция к усугублению когнитивных нарушений у пациентов с длительным течением заболевания и частыми приступами. У пациентов с частыми эпилептическими приступами и длительным течением заболевания отмечалось грубое нарушение абстрактного мышления, и даже выявлялась деменция умеренной степени выраженности, что согласуется с данными других ученых [Воронкова К. В., 2011; Громов С. А., 2016; Котова О. В., 2011; Лесик О. О., 2017; Якунина О. Н., 2012]. У большей части пациентов, страдающих эпилепсией, включенных в наше исследование, отмечалась инертность, вязкость, замедленное выполнение заданий, детализированность и обстоятельность мышления, расстройства целенаправленности в форме сугубо-конкретного и конкретного мышления. Нарушение памяти регистрировалось у 41,7% пациентов, имеющих нормальные значения ликворокраниального индекса, а в группе пациентов с низким ликворокраниальным индексом более половины пациентов имели

нарушения памяти. С течением времени отмечалось снижение, показателей, характеризующих способности к запоминанию и увеличение доли пациентов с нарушением памяти. Нарушения внимания также чаще регистрировалось в группе пациентов с низким ликворокраниальным индексом. У пациентов с низким ликворокраниальным индексом регистрировалось резкое снижение количества воспроизводимых слов, отмечался более выраженный дефицит внимания при счете в уме и обратном счете. У пациентов с частыми приступами и длительным течением заболевания грубо нарушалось абстрактное мышление, выявлялась деменция умеренной степени выраженности. За период наблюдения в течение 2 лет у пациентов с низким ликворокраниальным индексом наблюдалось более значительное снижение показателей, характеризующих интеллектуально-мнестические и когнитивные способности.

По данным А.А. Цыгановой с соавторами, значительное влияние на спектр проявления когнитивного дефицита оказывает возраст пациента. Отмечено, что наибольшее снижение интеллекта наблюдается у пациентов, заболевших в детском возрасте. У взрослых когнитивный дефицит прогрессирует гораздо медленнее [Цыганова А.А., 2016]. Однако и среди взрослых пациентов, уже через один год после дебюта заболевания наблюдается ухудшение памяти, способности к обучению и скорости психомоторных реакций, что доказывает наше исследование и подтверждают работы других авторов [Baker G.A., 2011]. Продолжительное течение эпилепсии также оказывает существенное негативное влияние на память и способность к концентрации внимания, вызывает угасание когнитивных способностей [Карлов В. А., 2016]. Нами выявлены различия в степени нарушения когнитивных функций в зависимости от значения ликворокраниального индекса, локализации эпилептического фокуса и длительности течения заболевания. Пациенты с низким ликворокраниальным индексом подвержены более выраженному когнитивному дефициту по сравнению с пациентами с нормальными значениями данного показателя при

условии одинаковой продолжительности заболевания. При этом применение модифицированной терапии у пациентов с признаками краниocereбральной диспропорции и низким ликворокраниальным индексом препятствует прогрессивному ухудшению когнитивных функций. В начале нашего исследования статистически значимых отличий по доле пациентов с когнитивными нарушениями различной степени выраженности между группами не выявлялось, через 2 года наблюдений во всех группах пациентов наблюдалось усугубление когнитивной дисфункции, однако у пациентов с низким значением ликворокраниального индекса на фоне модифицированной терапии снижение когнитивных функций было наименьшим. Наше исследование показало, что применение ацетазоламида с целью коррекции внутричерепного давления позволяет снизить частоту жалоб пациентов с низким ликворокраниальным индексом, повысить показатели оптико-пространственной деятельности, внимания, реакции и скорости мышления, профилактировать развитие тяжелых когнитивных и интеллектуально-мнестических нарушений. Данные, полученные нами, свидетельствуют о негативном влиянии повышенного внутричерепного давления на когнитивные функции пациентов с низким ликворокраниальным индексом. Аналогичные результаты были получены в исследовании D. Renier с соавторами [Renier D. et al., 1982].

Качество жизни, связанное со здоровьем, на сегодняшний день рассматривают, как один из наиболее важных показателей исхода любого хронического заболевания. У людей, страдающих эпилепсией, оценка данного показателя имеет особо важное значение, поскольку эпилепсия оказывает негативное влияние на все сферы человеческой жизни, что доказано множеством исследований [Бельская Г. Н. и др., 2016; Гузева О. В. и др., 2016; Миронова Е. Н., 2009; Kerr M.P., 2011]. Оценка качества жизни является высокоинформативным, чувствительным и экономичным методом оценки физического, психологического, эмоционального и социального функционирования пациента, основанным на его субъективном восприятии

[Wagner J. et al.,2015]. В данном случае учитывается мнение самого пациента о своем благополучии, которое может отличаться от мнения врача. Оценка качества жизни избавляет от необходимости проведения дополнительных трудоемких тестов, в частности психологических, что затруднительно в рутинной клинической практике. Исследование качества жизни является количественной методикой, что значительно упрощает оценку результатов и делает их сравнимыми [Меликян Э.2011].

В своем исследовании качество жизни пациентов с эпилепсией в зависимости от значения ликворокраниального индекса и проводимой терапии мы изучали с помощью опросника QOLIE-31, который наиболее широко применяется в клинических исследованиях и индивидуальном мониторинге во всем мире. Применение методики оценки качества жизни QOLIE-31 у пациентов, страдающих эпилепсией, наряду с клиническими и инструментальными методами исследования является надежным дополнительным критерием оценки эффективности и переносимости терапии [Бельская Г. Н. и др., 2016; Зорин Р. А.,2017; Турузбекова Б. Д., 2017; Kortland L.M. et al., 2016].

Результаты показали, что по большинству параметров пациенты расценивают свое качество жизни как удовлетворительное (среднее), ни по одному из параметров не было выставлено оценки «очень плохое» или «очень хорошее» качество жизни. Пациенты в возрасте до 25 и старше 40 лет имели наиболее низкие показатели качества жизни. В группе пациентов с нормальными значениями ликворокраниального индекса отмечались относительно постоянные результаты тестирования на протяжении всего периода наблюдения с незначительной тенденцией к снижению средних баллов по всем подшкалам, что вероятно связано со стабильным течением заболевания у данной категории лиц на фоне корректно подобранной терапии. В группе пациентов с низким ликворокраниальным индексом наблюдалось более существенное снижение средних баллов по всем подшкалам по сравнению с

группой пациентов, имеющих нормальные значения ликворокраниального индекса.

В нашем исследовании в большинстве случаев у женщин была более низкая оценка качества жизни по сравнению с мужчинами. При этом достоверные различия отмечались только в оценке физической сферы. Согласно данным литературных источников, в отличие от мужчин, для которых наиболее важное значение имеют социально-экономические параметры, для женщин более важными причинами социальной дезадаптации и низкого качества жизни являются личные, семейные проблемы и проблемы материнства. Среди женщин, страдающих эпилепсией, в браке состоят около 50-60%, при этом по сравнению с мужчинами, чаще испытывают трудности в поиске партнера. Проблема деторождения у женщин с эпилепсией – это актуальная проблема, требующая особого внимания специалистов. Только 24-48% женщин, страдающих эпилепсией, решаются на материнство [Дмитриенко Д. В. и др., 2015].

Роль семьи в жизни каждого человека очень сложно переоценить. Для пациента, страдающего таким недугом как эпилепсия, семья имеет особо важное значение. Благоприятное влияние поддержки семьи также продемонстрировано в ряде источников [Bruno E. et al., 2012; Guo W., 2012]. В нашем исследовании удовлетворенность межличностными отношениями в семье и ближайшем окружении пациентов оказывали благоприятное влияние на качество жизни пациентов, а ухудшали его высокая утомляемость, физический дискомфорт, нарушения сна, недостаточное количество положительных и избыток отрицательных эмоций. При этом, 55,6% пациентов с нормальным значением ликворокраниального индекса и 61,9% из группы пациентов с низким ликворокраниальным индексом не состояли в браке. Пациенты испытывали страх перед созданием семьи, опасались реакции супруга (супруги) на эпилептический приступ, а также страх передачи заболевания детям. 33,3%% пациентов не имели детей, несмотря на репродуктивный возраст.

Применение модифицированной терапии позволило улучшить показатели качества жизни пациентов с эпилепсией с низким ликворокраниальным индексом, при том, что у пациентов, получавших стандартную терапию, качество жизни не только не удалось улучшить, отмечалось его снижение с течением времени. В группе, получавших модифицированную терапию, наблюдалась отчетливая положительная динамика на протяжении всего периода наблюдения и более высокая оценка параметров качества жизни. На фоне применения ацетазоламида снижалось количество приступов за счет нормализации внутричерепного давления, что привело к увеличению среднего балла по подшкале «Боязнь приступов». Через два года данный показатель возрос на 12,5%. По большинству подшкал средние показатели пациентов, страдающих эпилепсией, с низким ликворокраниальным индексом и, получавших модифицированную терапию через два года наблюдения, увеличивались и превышали показатели пациентов из других групп, при этом наибольший разброс отмечался с группой пациентов с низким ликворокраниальным индексом на фоне стандартной терапии.

Изучению психологических особенностей пациентов, страдающих эпилепсией, посвящено большое количество работ, в которых анализируются отдельные мотивационные, эмоциональные, характерологические особенности [Loughman A., 2014]. Тревожность, депрессия, нарушение сна зачастую оказывают на пациентов большее влияние, чем частые и неконтролируемые приступы. Эти факторы должны рассматриваться одновременно при оценке влияния лечения на качество жизни больных эпилепсией [Карлов В. А., 2016]. На сегодняшний день доказано, что среди лиц, страдающих хроническими заболеваниями, депрессия является наиболее распространенным коморбидным расстройством [Лебедева А. В. и др., 2011; Рогачева Т. А., 2012]. При этом, лица, страдающие эпилепсией в наибольшей степени подвержены ее развитию. По данным разных авторов, встречаемость депрессии у пациентов с эпилепсией составляет от 6 до 58% [Воронкова К. В., 2011; Кузьминова М. В., 2014; Пылаева О. А., 2013; Hesdorffer D.C., 2013]. Такой разброс показателей

обусловлен неоднородностью групп пациентов, применением различных критериев депрессии, а также зависит от формы заболевания, частоты эпилептических приступов, противоэпилептической терапии и ряда других факторов. Отмечено, что у пациентов с контролируруемыми приступами депрессия выявляется в 3-9% случаев, а у больных с сохраняющимися приступами, несмотря на проводимую терапию, в 20-55% [Лебедева А. В. и др., 2011]. Исследованиями других авторов доказано, что депрессия не только негативно влияет на качество жизни пациента, но и оказывает отрицательное влияние на течение заболевания и усугубляет неврологическую симптоматику [Воронкова К. В., 2011; Литовченко Т. А., 2008; Михалов В. А.]. Более высокое восприятие стигмы связано с повышением уровня депрессии у взрослых, страдающих эпилепсией [Han S., 2015]. Ряд исследований выявило наличие корреляции между высоким восприятием стигмы у пациентов с эпилепсией с худшим качеством жизни по данным QOLIE-31 [Bautista R.E.D., 2015]. Также негативно влияет на качество жизни пациентов высокое восприятие стигмы родственниками пациента [Tedrus G.M.A.S., 2018].

Многие авторы утверждают, что аффективные расстройства, характерные для пациентов с эпилепсией (депрессии, тревожные состояния), обусловлены в первую очередь бременем жизни с хроническим инвалидизирующим неврологическим расстройством [Кузьминова М. В., 2014]. Вклад депрессии в снижение качества жизни пациентов с эпилепсией составляет около 35%, в то время как факторы, связанные с самой эпилепсией (частота, тяжесть приступов, ответ на терапию, длительность заболевания) - менее 20%. При этом выраженное влияние депрессии на качество жизни сохраняется и после достижения контроля приступов или снижения из частоты и тяжести. Самым фатальным последствием депрессии является суицид [Пылаева О. А., 2013]. Суицидальная активность у пациентов, страдающих эпилепсией и депрессией, в пять раз превышает общепопуляционный риск [Шульга А. С., 2016]. При этом суицидальной активности в наибольшей степени подвержены пациенты с

височной формой эпилепсии, с фокальными приступами с нарушением сознания [Носов С. Г., 2016].

В нашем исследовании симптомы депрессии были выявлены более, чем в половине случаев (60,3%), при этом чаще признаки депрессии регистрировались у пациентов с низким ликворокраниальным индексом с височной и лобной локализацией эпилептического фокуса, пациентов женского пола, возрастной категории до 24 и более 37 лет, со стажем заболевания более 5 лет и с частыми эпилептическими приступами.

По данным литературы тревога является наиболее распространенной психиатрической проблемой у больных эпилепсией [Maroufi A. et al., 2014]. При этом природа взаимосвязи между тревожностью и эпилепсией не совсем понятна. В работе А. Maroufi и соавторов доказано, что распространенность тревоги выше у пациентов с эпилепсией, чем у здоровых лиц, вне зависимости от таких факторов как возраст и пол, семейное положение и род занятий, что подтверждено другими исследованиями [Hamid H., 2011]. Исследование E. Altintas и соавторов показало, что пациенты и их родственники первой степени имеют высокий уровень тревоги по сравнению со здоровыми людьми [Altintas E. et al., 2015]. Авторы также отмечают, что тип эпилептических приступов не связаны с уровнем тревожности пациентов и их родственников [Altintas E. et al., 2015]. По данным других авторов, частота тревожно-депрессивных расстройств в межприступном периоде выше при фокальных приступах, чем при генерализованных. По мнению этих авторов, имеет значение также тип приступов, локализация фокуса очага патологической активности, латерализация фокуса, высокая частота приступов, длительное течение заболевания и ранний возраст дебюта заболевания [Делгер А. Б. и др., 2012]. Результаты изучения особенностей эмоциональной сферы больных эпилепсией в работе Н.Г. Токаревой и Е.В. Железновой свидетельствуют о значимой связи между высокими показателями шкал тревоги и депрессии с неблагоприятными вариантами течения болезни [Токарева Н. Г., 2016].



В результате проведенного анализа, мы получили данные о высоком уровне тревожности у пациентов, страдающих эпилепсией, что согласуется с данными литературы [Бельская Г. Н. и др., 2016; Гузева О. В. и др., 2016; Дмитриенко Д. В., и др, 2015; Парфенова Е. В., 2017; Fernandes P. T.et al., 2013; Kwon O.Y., 2014 ; Micaelis R., 2012; Mollaoglu M., 2015]. Более половины респондентов в независимости от особенностей течения заболевания испытывали дискомфорт от тревожного ожидания приступов, особенно в общественных местах, невозможности расслабиться, позитивно проводить досуг. Пациенты с низким ликворокраниальным индексом имели более высокий уровень тревожности, чем пациенты с нормальными значениями данного показателя. В целом, уровень тревожности у пациентов с низким ликворокраниальным индексом был на 23,6% выше, чем у пациентов с ликворокраниальным индексом в пределах нормы. Необходимо отметить, что при тестировании через 1 и 2 года наблюдения уровень тревоги в большей степени нарастал у пациентов с небольшой продолжительностью заболевания, что может свидетельствовать о более высокой адаптации пациентов к своему состоянию при длительном течении заболевания. Аналогичные данные были продемонстрированы в исследовании А.С. Котова, в котором была выявлена высокая корреляция уровня тревоги с молодым возрастом и небольшой длительностью заболевания и достоверная ассоциация выраженности тревоги и депрессии с низким качеством жизни [Котов А. С., 2013].

Согласно данным литературных источников, агрессивное поведение нередко характерно для пациентов, страдающих эпилепсией. Кроме того, отмечено, что агрессивное поведение у лиц, страдающих эпилепсией, часто является одним из первых симптомов заболевания [Корнилова С. В., 2015]. В нашем исследовании при тестировании пациентов по шкале агрессии Юдовского (OASCL) в большинстве случаев результат оказался отрицательным. Низкий уровень агрессии демонстрировали 30,6% пациентов с нормальными значениями ликворокраниального индекса, 38,1% пациентов с эпилепсией и низкими значениями ликворокраниального индекса, получавших

стандартную терапию, и 39,1% пациентов с низкими значениями ликворокраниального индекса, получавших модифицированную терапию. За период наблюдения статистически значимых отличий по уровню агрессии выявлено не было. Аффективные расстройства регистрировались как у молодых пациентов, так и людей более старшей возрастной категории. У мужчин проявления агрессивного поведения наблюдались чаще, чем у женщин. Результаты, полученные Ю.И. Стаднюк с соавторами, свидетельствуют о том, что уровень агрессивности и враждебности у пациентов, страдающих височной эпилепсией, не отличается от показателей здоровых людей. А доминирующим эмоциональным компонентом агрессии у пациентов с эпилепсией было избыточное чувство вины и обиды, способствующих социальной и биологической уязвимости данной категории пациентов. Кроме того, в своем исследовании авторы не выявили гендерных различий в проявлении агрессии у пациентов с височной эпилепсией [Стаднюк Ю. И., 2017]. Другие ученые обращают внимание на наличие взаимосвязи характера психопатологических нарушений, включая агрессивное поведение, с локализацией эпилептического очага [Корнилова С. В., 2015]. Описана связь между поражением височной доли у больных эпилепсией и агрессивным поведением [Trimble M., 2013].

По данным литературы, немаловажную роль в происхождении агрессии у больных эпилепсией играют условия воспитания, связанные с ранним развитием заболевания, частыми госпитализациями, отсутствием адекватного школьного обучения и социального окружения. Существенное влияние на агрессивность у лиц с эпилепсией оказывают инвалидность, сопутствующие психические расстройства, количество принимаемых лекарственных препаратов, а также длительность заболевания [228].

Нарушение сна у пациентов с эпилепсией в последние годы вызывает все больший интерес ученых всего мира. Исследования демонстрируют наличие взаимосвязи между качеством сна и эпилепсией [Piazzini A. et al., 2012]. Аналогичные данные были получены и в нашей работе. На момент начала нашего исследования у большинства пациентов (2/3) регистрировались

комплексные нарушения сна, при этом нарушения сна чаще регистрировались в группах пациентов с низким ликворокраниальным индексом. В структуре нарушений сна преобладали трудности с засыпанием, дневная сонливость и ночные пробуждения. Через два года наблюдения структура нарушений сна у пациентов, включенных в наше исследование, не изменялась. В группах пациентов, получавших стандартную терапию, отмечалось увеличение доли пациентов с отдельными видами или комплексным нарушением сна, при этом у пациентов с низким ликворокраниальным индексом нарушения сна были более выраженными. Включение ацетазоламида в схему лечения пациентов с низким ликворокраниальным индексом способствовало улучшению качества сна. При этом уменьшалось число пациентов, испытывающих головную боль и тяжесть в голове по утрам и вздрагивания во время засыпания, что, вероятно, обусловлено нормализацией внутричерепного давления. По данным литературы, нарушать сон у больных эпилепсией могут пароксизмальные феномены как эпилептической природы, так и возникающие во сне неэпилептические пароксизмы. Распространенность и причины развития инсомнии в популяции амбулаторных больных эпилепсией изучались М. Vendrame и соавторами. В результате проведенного исследования, ученые установили, что более низкое качество сна и тяжелая степень инсомнии были связаны с большим числом принимаемых противоэпилептических препаратов и степенью тяжести депрессии. Данные авторов также указывают на возможность наличия сходных общих механизмов у эпилепсии и депрессии. По мнению ученых, нарушения сна при эпилепсии могут возникать вследствие самой болезни, являться сопутствующим фактором депрессии или быть следствием применения противоэпилептических препаратов, которые могут оказывать на сон как благоприятный, так и негативный эффект [Vendrame M., 2013].

К настоящему времени результаты исследований распространенности нарушений сна у больных эпилепсией противоречивы. Указывается на часто встречающуюся сонливость в дневное время у пациентов с эпилепсией,

основной причиной которой считаются эффекты противосудорожных препаратов [Карлов В. А., 2017; Khatami R. et al., 2006; Vignatelli L. et al., 2006].

Принято считать, что депривация сна связана с увеличением возбудимости коры головного мозга и соответственно повышением риска возникновения приступа [Huber R. Et al., 2013]. По данным О.В. Котовой и Е.С. Акарачковой, сон и эпилепсия связаны по нескольким механизмам: 1) медленноволновой сон может активизировать спайковую активность в мозге и приступы; 2) приступы и применение противоэпилептических препаратов могут вызывать фрагментацию сна; 3) коморбидные нарушения сна могут привести к снижению качества жизни и увеличить медицинские риски у страдающих эпилепсией пациентов; 4) имитировать эпилептические приступы могут парасомнии, что важно учитывать при диагностике и в случаях неэффективности терапии. Распознавание и эффективное лечение нарушений сна у пациентов с эпилепсией способны снизить частоту приступов и улучшить их общее состояние и функционирование [Котов А. С., 2013]. По нашему мнению, нарушения сна также могут быть обусловлены повышением внутричерепного давления, что подтверждает более частая встречаемость нарушений сна у пациентов с низким ликворокраниальным индексом, и нормализация сна у части пациентов на фоне приема ацетазоламида.

### **Заключение**

Таким образом, наше исследование демонстрирует влияние индивидуальных интракраниальных особенностей, приобретенных человеком в процессе онтогенеза, на течение эпилепсии. Разработанный нами метод определения ликворокраниального индекса позволяет прогнозировать течение заболевания в каждом конкретном случае. Нами разносторонне обследована группа пациентов с проявлениями краниocereбральной диспропорции с низкими значениями ликворокраниального индекса, у которых, как правило, выявлялись признаки повышенного внутричерепного давления. Эти пациенты

чаще предъявляли жалобы на головную боль, имели более тяжелое течение заболевания с частыми приступами, несмотря на проводимую противоэпилептическую терапию, что являлось признаком фармакорезистентности. Вероятно, причиной рефрактерного течения заболевания у таких пациентов являлось повышенное внутричерепное давление. Пациенты с низким ликворокраниальным индексом подвержены более выраженному влиянию заболевания на когнитивные функции, чем пациенты с нормальным значением данного показателя. У них чаще выявлялись признаки тревоги, депрессии, а также нарушение сна. Выявленные особенности пациентов с низким ликворокраниальным индексом наряду с отличительными чертами пациентов с эпилепсией, таких как замкнутость, инертность, медлительность, осторожность в общении с окружающими, приводили к тому, что эти больные имели более низкие показатели качества жизни по сравнению с пациентами с ликворокраниальным индексом в пределах нормы.

Применение ацетазоламида с целью проведения дегидратационной терапии у пациентов с низким ликворокраниальным индексом показало высокую эффективность в нормализации внутричерепного давления. В результате применения данного препарата отмечалась отчетливая положительная динамика, которая заключалась в улучшении самочувствия пациентов, обусловленного купированием головной боли и нормализацией сна, уменьшением количества эпилептических приступов. Более того, результаты нашего исследования показали высокую эффективность препарата и его положительное влияние на когнитивные функции пациентов, что имеет немаловажное значение при работе с лицами молодого и трудоспособного возраста. Благодаря применению модифицированной терапии в группе пациентов с низким ликворокраниальным индексом, удалось снизить степень выраженности тревожно-депрессивных расстройств и улучшить качество сна.

Таким образом, учитывая данные, полученные в нашем исследовании, свидетельствующие о важной прогностической роли ликворокраниального

индекса у пациентов, страдающих эпилепсией, его использование в рутинной клинической практике необходимо для выявления пациентов из группы риска тяжелого рефрактерного течения эпилепсии, обусловленного повышенным внутричерепным давлением. А применение, разработанной нами, модифицированной терапии у пациентов из групп риска позволит повысить эффективность лечения эпилепсии, предупредить развитие тяжелого когнитивного дефицита, а также улучшить качество жизни таких пациентов.

## ВЫВОДЫ

1. Низкие параметры физического развития головы и низкий ликворокраниальный индекс у пациентов с эпилепсией (окружность головы  $52,4 \pm 3,1$ , и ЛКИ равный  $1,0 \pm 0,1$  ( $p=0,028$ )), свидетельствует о наличии синдрома краниоцеребральной диспропорции у пациентов II и III групп. Битемпоральный размер черепа и ширина боковых желудочков и третьего желудочка позволяют оценить ликворокраниальный индекс по данным магнитно-резонансной томографии (патент № 2718295).

2. У пациентов молодого возраста с клиническими проявлениями краниоцеребральной диспропорции, эпилепсия сопровождается более ранним дебютом заболевания (в группе II и III в возрасте –  $21,9 \pm 8,3$  года, в группе I –  $26,7 \pm 9,4$  ( $p=0,039\%$ )), более тяжелым течением заболевания (очень частые приступы у 17,4% во II и III группах, у 11,1% в I группе) и большим клиническим полиморфизмом приступов (смешанные приступы у 40 % во II и III группах, у 33,3% в I группе), в связи с чем данные пациенты характеризуются более выраженными интеллектуально-мнестическими нарушениями (снижение памяти у 52,4% (во II и III группах на 10,7% чаще ( $p=0,34$ ))); низким баллом по шкале MMSE (на 6,5% ниже, ( $p=0,59$ )), головной болью на 7% ( $p=0,65$ ) и утомляемостью на 2,9%, ( $p=0,98$ ) чаще и прогрессивным снижением качества жизни (по QOLIE-31 на 8,6% во II и III группах, на 2,8% в I группе ( $p=0,78$ )).

3. Индивидуальный алгоритм динамического наблюдения и лечения пациентов с низким ликворокраниальным индексом на фоне краниоцеребральной диспропорции и эпилепсией, заключается в применении методики «комплексной клинической оценки признаков внутричерепной гипертензии», которая выявила признаки повышения внутричерепного давления у 78,3%; динамическом наблюдении за уровнем внутричерепного давления и частотой приступов (2 визита в 3 месяца); регулярном приеме противоэпилептической терапии; своевременном назначении и коррекции дегидратационной терапии, что позволило повысить качество жизни на 9,2 %.

4. Разработанный алгоритм наблюдения и лечения позволил снизить частоту приступов у молодых лиц с очень частыми приступами на 50%, с частыми – на 35,9%. Нормализовать внутричерепное давление у 26,1%, снизить депрессивные расстройства на 12%, тревогу на 25%, повысить когнитивные возможности на 7,4%.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Молодые пациенты с эпилепсией и признаками краниоцеребральной диспропорции нуждаются в динамическом наблюдении и своевременном назначении дегидратационной терапии, способствующей нормализации внутричерепного давления и снижению частоты приступов. Кроме того, своевременное снижение внутричерепного давления позволяет профилактировать развитие тяжелых когнитивных и интеллектуально-мнестических нарушений.

2. Пациентам с эпилепсией и признаками краниоцеребральной диспропорции рекомендовано 1-2 визита в 1,5-3 месяца. При этом на каждой консультации специалиста необходимо оценивать внутричерепное давление и, в зависимости от имеющихся показателей корректировать терапию.

3. Терапия пациентов с эпилепсией и признаками краниоцеребральной диспропорции должна включать проведение незамедлительно активной

дегидратационной терапии сразу после возникновения единичного эпилептического приступа, серии приступов или эпилептического статуса для предотвращения запуска механизма отека мозга.

4. Дегидратационную терапию у пациентов с эпилепсией и признаками краниоцеребральной диспропорции с низким ликворокраниальным индексом для нормализации внутричерепного давления необходимо проводить планово один раз в 3 месяца, а также незамедлительно при повторе приступов и/или признаков повышения внутричерепного давления в сравнении с индивидуальной нормой.



**Список сокращений и условных обозначений**

ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ВР	– степень вработываемости
ВЧД	– внутричерепное давление
КЦД	– краниоцеребральная диспропорция
КЖ	– качество жизни
КТ	– компьютерная томография
ЛКИ	– ликворокраниальный индекс
МРТ	– магнитно-резонансная томография
ПУ	– психическая устойчивость
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ЦНС	– центральная нервная система
ЭР	– эффективность работы
ЭЭГ	– электроэнцефалография
CES-D	– Center of Epidemiological studies of USA-Depression
ILAE	– Международная противоэпилептическая лига
IQ	– intelligence quotient
MMSE	– Mini-Mental State Examination
SQS	–sleep quality scale
QOLIE	– Quality of Life in Epilepsy Inventory

## Список литературы

1. Авакян, Г.Н. Экспериментальная и клиническая эпилептология / Г.Н. Авакян, О.Л. Бадалян, С.Г. Бурд [и др.] // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. - 2010. - Том 2, №4. - С. 41-54.
2. Аверина, И.И. Внезапная смерть при эпилепсии / И.И. Аверина, М.И. Берсенева, О.Л. Бокерия // Анналы аритмологии. – 2010. - №1. – С. 5-11.
3. Алиханов, А.А. Визуализация диспластических субстратов мозга у детей с эпилепсией / А.А. Алиханов, Б.Н. Рыжков, А.А. Демушкина // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2010. - №1. – С. 27-38.
4. Аминов, Х.Д. Совершенствование МРТ диагностики симптоматической эпилепсии у детей путем использования диффузионно-взвешенной последовательности / Х.Д. Аминов // Евразийский Союз Ученых. – 2015. - №6 (15). – С. 12-14.
5. Аяганов, Д.Н. Клинико-иммунологическая характеристика резистентных форм эпилепсии у детей / Д.Н. Аяганов // Нейрохирургия и неврология Казахстана. – 2016. - №2 (43). – С. 28-35.
6. Базилевич, С.Н. Объективные факторы относительной и возможные причины истинной фармакорезистентности у больных эпилепсией / С.Н. Базилевич // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2009. - №2 (26). – С. 118-123.
7. Байбаков, С.Е. Морфометрические эквиваленты морфогенеза головного мозга и черепа человека (на примере жителей Тамбовской области) / С.Е. Байбаков // Вестник ТГУ. – 2011. – Том 16, №1. – С. 282-289.
8. Белоусов, Д.Ю. Фармакоэкономический анализ применения перампанела при резистентной парциальной эпилепсии / Д.Ю. Белоусов, Е.В. Афанасьева, Е.А. Ефремова // Качественная клиническая практика. – 2014. - №1. - 24-39.

9. Белоусова, Е.Д. Генетика эпилепсии: зачем и как обследовать детей с эпилепсией / Е.Д. Белоусова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. - №6. – С. 4-8.
10. Бельская, Г.Н. Оценка показателей качества жизни в диспансерной группе больных эпилепсией / Г.Н. Бельская, И.В. Пономарева, Е.И. Лузанова [и др.] / Вестник Челябинской областной клинической больницы. – 2016. - №2 (32). – 75-79.
11. Богданов, А.Н. Эпидемиология и факторы риска детской эпилепсии в западной Сибири / А.Н. Богданов, Л.П. Смертина // Вестник СурГУ. Медицина. – 2012. - №14. – 30-33.
12. Болдырев, А.И. Эпилепсия у детей и подростков / А.И. Болдырев. - М.: Медицина, 1990. - 320с.
13. Бочкарева, Е.В. Проблемы, связанные с течением беременности и родов и состояние здоровья потомства женщин с эпилепсией (обзор литературы) / Е.В. Бочкарева, Л.И. Ильенко, И.Н. Холодова [и др.] // Вестник эпилептологии. – 2013. - №1. – С. 13-21.
14. Бурдаков, В.В. Особенности неврологических и нейропсихологических изменений при начальных стадиях энцефалопатии у больных идиопатической эпилепсией / В.В. Бурдаков, Н.В. Гумалатова // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2011. - Том 7, № 4. - С. 870-874.
15. Власов П.Н. Фокальные эпилепсии: выбор противоэпилептических препаратов у взрослых в поликлинических условиях / П.Н. Власов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2016. - Спецвыпуск 1. – Р. 4-10.
16. Власов, П.Н. Беременность при эпилепсии / П.Н. Власов // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. - 2009. - Том 1, №1. - С. 8-13.
17. Воронкова, К.В. Нарушения когнитивных функций у больных с эпилепсией, возможности профилактики и коррекции: современное состояние проблемы / К.В. Воронкова, А.С. Петрухин // Неврология и психиатрия. – 2011. - №4. – С. 47-51.

18. Гимбатгаджиева, М.М. Криптогенная (вероятно симптоматическая) эпилепсия / М.М. Гимбатгаджиева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – Спецвыпуск 1. – С. 97-100.
19. Глоба, О.В. Диагностика и лечение эпилепсии / О.В. Глоба, Л.М. Кузенкова, А.А. Баранов // Медицинский совет. – 2010. - №5-6. – С. 41-46.
20. Громов, С.А. Непсихотические психические и когнитивные расстройства у больных эпилепсией со стойким контролем припадков и их динамика в процессе лечения / С.А. Громов, Л.В. Липатова, О.Н. Якунина // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. – 2016. - №4. – С. 17-24.
21. Гузева, О.В. Качество жизни детей с эпилепсией (психоневрологические и социальные аспекты) / О.В. Гузева, В.И. Гузева, В.В. Гузева [и др.] // Ученые записки СПбГМУ им. Акад. И.П. Павлова. – 2016. – Том XXIII. - №4. – С. 13-17.
22. Гуляев, С.А. Эпилепсия у старшей возрастной группы (особенности диагностики) / С.А. Гуляев // Русский журнал детской неврологии. – 2014. – Том IX, №2. – С. 24-31.
23. Гусев, Е.И. Современная эпилептология: проблемы и решения / Е.И. Гусев, А.Б. Гехт. – М.: ООО «Буки-Веди», 2015. - 520 с.
24. Гусев, Е.И. Эпилепсия: фундаментальные, клинические и социальные аспекты / Е.И. Гусев, А.Б. Гехт. – М.: АПКПП-ПРО, 2013. - 874 с.
25. Данилова, Т.В. Эпилепсия при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения и ее лекарственное лечение / Т.В. Данилова // Практическая медицина. – 2012. - №9 (65). – С. 141-145.
26. Делгер, А.Б. Влияние препарата «Тенотен» на тревожно-депрессивные расстройства больных эпилепсией / А.Б. Делгер, Г.Н. Авакян, О.М. Олейникова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2012. - Том 153. - № 5. - С. 660-663.
27. Дмитренко, Д.В. Социальная адаптация и качество жизни женщин репродуктивного возраста, страдающих эпилепсией / Д.В. Дмитренко, Н.А.

Шнайдер, Ю.Б. Говорина [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – Том 7 (3). – С. 15-20.

28. Дмитренко, Д.В. Социальная адаптация и качество жизни женщин репродуктивного возраста, страдающих эпилепсией / Д.В. Дмитренко, Н.А. Шнайдер, Ю.Б. Говорина [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – Том 7, №3. – С. 15-20.

29. Доронин, Б.М. Развитие эпилептических припадков у лиц с цереброваскулярной патологией / Б.М. Доронин. – 2014. – Бюллетень СО РАМН. – 2014. – Том 34, №5. – С. 48-52.

30. Доронин, Б.М. Эпидемиология эпилепсии в Республике Тыва / Б.М. Доронин, Х.Д. Монгуш // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – Том 111 (3). – Р. 64-66.

31. Древаль О.Н. Нейрохирургия. М.: Литтерра, 2013. - 864 с.

32. Евстигнеев, В.В. Диффузионная тензорная магнитно-резонансная томография и трактография в оценке проводящих путей у пациентов с эпилепсией / В.В. Евстигнеев, О.В. Кистень, И.В. Булаев [и др.] // Вестн. Казахского нац. мед. ун-та. – 2012. – №2. – С. 19-21.

33. Евстигнеев, В.В. Опыт применения диффузионной тензорной магнитно-резонансной томографии в морфологической диагностике эпилепсии / В.В. Евстигнеев, О.В. Кистень, И.В. Булаев [и др.] // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2012. – №4 (16). – С. 97.

34. Евстигнеев, В.В. Современное состояние методов неинвазивной диагностики эпилепсии / В.В. Евстигнеев, О.В. Кистень, Р.А. Сакович [и др.] // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. – 2016. - №6 (52). – С. 32-40.

35. Еремин, А.О. Клинические особенности эпилепсии у пациентов с ВИЧ-инфекцией / А.О. Еремин, И.Н. Тихомирова // Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. – 2016. – Том 5, №4 (15). – С. 27-29.

36. Ефимцев, А.Ю. Возможности диффузионной тензорной магнитно-резонансной томографии в оценке поражения проводящих путей при неопухолевых заболеваниях головного мозга: автореф. дис. канд. мед. наук / А.Ю. Ефимцев. – СПб, 2011. – 22с.

37. Зайченко, А.А. Закономерности облитерации зубчатых швов черепа человека (обзор) / А.А. Зайченко, О.В. Коченкова, Е.А. Анисимова [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Том 7, №3. – С. 567-572.

38. Захаров, А.В. Клинические и инструментальные факторы риска возникновения эпилептических припадков у пациентов, перенесших черепно-мозговую травму / А.В. Захаров, И.Е. Повереннова, М.В. Куров [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2016. – Том 12, №3. – С. 366-370.

39. Зенкова, А.Л. Влияние антиэпилептических препаратов на когнитивные функции пациентов (обзор литературы) / А.Л. Зенкова, А.А. Шатенштейн // Вестник эпилептологии. - 2014. - № 1-2. - С. 35-42.

40. Зенкова, А.Л. Влияние эпилепсии на когнитивные функции пациента (обзор литературы) / А.Л. Зенкова, А.А. Шатенштейн // Вестник эпилептологии. – 2014. - №1-2. – С. 29-34.

41. Зорин, Р.А. Показатели результативности деятельности у больных эпилепсией и их связь с течением заболевания // Р.А. Зорин, В.А. Жаднов, М.М. Лапкин // Вестник новых медицинских технологий. - 2017. - Том 24, № 3. - С. 66-73.

42. Зуев, В.В. Роль нейровизуализации в стратегии лечения эпилепсии / В.В. Зуев, О.В. Колоколов, А.Ю. Карась [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Том 8, №2. – С. 436-439.

43. Икрамов, А.И. Магнитно-резонансная визуализация в диагностике симптоматической эпилепсии у детей / А.И. Икрамов, Х.Д.Аминов // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2015. - №3. - С. 92-96.

44. Искра, Д.А. Теоретические и практические аспекты применения ацетазоламида в лечении посттравматической головной боли / Д.А. Искра // Медицинский алфавит. - 2017. - Том 3, № 32 (329). - С. 37-40.

45. Калинин, В.А. Инновационные методы диагностики и лечения эпилепсии (обзор) / В.А. Калинин, И.Е. Повареннова, А.В. Якунина [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2017. – Том 13, №1. – 143-147.

46. Калинин, В.В. Коррекция аффективных и когнитивных нарушений у больных эпилепсией и значение ламотриджина / В.В. Калинин // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. - №2. – С. 78-83.

47. Калинин, В.В. Особенности клиники и терапевтической динамики эпилепсии в зависимости от функциональной организации мозга / В.В. Калинин, А.А. Земляная, О.Е. Крылов // Социальная и клиническая психиатрия. – 2010. – Том 20, №3. – С. 26-33.

48. Калмыкова, Г.В. Особенности эпилепсии у детей с опухолями головного мозга / Г.В. Калмыкова, А.Ф. Неретина, Ж.Ю. Чефранова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – спецвыпуск 1. – С. 54-59.

49. Карлов, В.А. Анализ взрослых больных эпилепсией в возрастном континууме / В.А. Карлов, О.С. Иноземцева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2016. - №1. – С. 38-40.

50. Карлов, В.А. К проблеме расстройства сна при эпилепсии / В.А. Карлов, О.С. Иноземцева, Г.Б. Новоселова // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. - 2017. - Том 9, № 1. - С. 36-39.

51. Карлов, В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. Руководство для врачей / В.А. Карлов. - Москва: Медицина; 2010. – 720 с.

52. Киссин, М.Я. Клиническая эпилептология: руководство / М.Я. Киссин. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 256 с.

53. Кордонская, И.С. Идиопатические генерализованные эпилепсии с дебютом в детском возрасте / И.С. Кордонская, А.Ю. Ермаков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2009. - №2. – С. 38-44.

54. Корниенко, В.Н. Компьютерная томография в диагностике черепно-мозговой травмы / В.Н. Корниенко, Н.Я. Васин, В.А. Кузьменко. - М.: Медицина, 1987. - 288 с.

55. Корнилова, С.В. Агрессивные формы поведения при эпилептической болезни (обзор литературы) / С.В. Корнилова // Доктор.Ру. - 2015. - № 5-6 (106-107). - С. 41-44.

56. Коротков, А.Г. Мигрень у больных идиопатической генерализованной эпилепсией / А.Г. Коротков, Д.С. Музалевская // Российский журнал боли. - 2016. - № 2 (50). - С. 26-27.

57. Костылев, А.А. Влияние противоэпилептической терапии на развитие когнитивных нарушений: клинические и нейрофизиологические сопоставления / А.А. Костылев, Н.В. Пизова, С.Н. Новожилова // Фундаментальные исследования. - 2014. - № 10-6. - С. 1122-1126.

58. Костылев, А.А. Когнитивные нарушения при эпилепсии / А.А. Костылев, Н.В. Пизова, Н.А. Пизов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. - №4. – 66-70.

59. Котов, А.С. Тревога у страдающих эпилепсией пациентов / А.С. Котов // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. - 2013. - Том 113, № 4–2. - С. 41–44.

60. Котов, М.А. Показатели и значение интракраниального анатомического резерва, у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения / М.А. Котов, Р.О. Терентьев // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Том 18, №2. – С. 229-233.

61. Котова, О.В. Когнитивный дефицит при эпилепсии / О.В. Котова // Российский медицинский журнал. – 2011. - №30. – С. 1936-1937.

62. Котова, О.В. Расстройства сна при эпилепсии / О.В. Котова, Е.С. Акарачкова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2014. - Том 114, № 5-1. - С. 100-103.

63. Крылов, В.В. Декомпрессивная трепанация черепа при тяжелой черепно-мозговой травме / В.В. Крылов, А.Э. Талыпов, Ю.В. Пурас. - М. 2014. - 272 с.



64. Кузьминова, М.В. Депрессивные, тревожные и обсессивно-фобические расстройства у больных эпилепсией / М.В. Кузьминова // Современная терапия в психиатрии и неврологии. - 2014. - № 1. - С. 23-25.

65. Ларькин, В.И. Волюметрическая характеристика масс-эффекта внутричерепных кист и результатов их хирургического лечения / В.И. Ларькин, А.Ю. Савченко, Д.В. Ларькин // Нейрохирургия. – 2007. – №2. – С. 14-18.

66. Ларькин, В.И. Количественная оценка объемных внутричерепных взаимоотношений у детей с краниocereбральной диспропорцией / В.И. Ларькин, И.И. Ларькин, В.В. Семченко [и др.] // Морфологические ведомости. – 2006. - №1-2. – С. 150-152.

67. Ларькин, В.И. Количественная оценка объемных внутричерепных взаимоотношений у практически здоровых детей / В.И. Ларькин, А.В. Атрошенко, В.В. Семченко // Морфологические ведомости. – 2005. - №3-4. – С. 182-183.

68. Ларькин, В.И. Морфометрия головного мозга у детей в норме и при патологии по данным рентгеновской компьютерной томографии / В.И. Ларькин, Ю.Т. Игнатьев, И.И. Ларькин [и др.] // Медицинская визуализация. – 2005. - №5. – С. 129-133.

69. Лебедев, К.Э. Показания и общие принципы хирургического лечения эпилепсии (обзор) / К.Э. Лебедев, М.Р. Маматханов // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2016. - №2. – С. 67-78.

70. Лебедева, А.В. Терапия депрессии у больных фокальной эпилепсией (опыт применения циталопрама) / А.В. Лебедева, Э.Г. Меликян, А.Б. Гехт [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2011. - № 2. - С. 50-56.

71. Лекомцев, В.Т. Когнитивные расстройства при эпилепсии / В.Т. Лекомцев // Восточно-Европейский научный вестник. – 2015. - № 3-4. – С. 17-19.

72. Лекомцев, В.Т. Структурно-динамический анализ этиологических факторов при эпилепсии / В.Т. Лекомцев, Т.Ю. Овчинников, О.А. Волкова [и др.] // Вестник психиатрии и психологии Чуваши. – 2012. – №8. – С. 25-34.

73. Лесик, О.О. Системный подход и гендерные аспекты эпилепсии / О.О. Лесик, В.А. Жаднов // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2017. – Том 25, №1. – С. 118-132.

74. Липатова, Л.В. Опыт использования стимуляции блуждающего нерва в лечении фармакорезистентной эпилепсии / Л.В. Липатова, Т.А. Скоромец, С.А. Громов [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – спецвыпуск 1. – С. 18-21.

75. Литовченко, Т.А. Депрессия и эпилепсия / Т.А. Литовченко, Б.В. Михайлов // Психоневрология и нейропсихиатрия. - 2008. - № 3/1. – С. 18-22.

76. Магонов, Е.П. Современные методы автоматического вычисления объема внутрочерепного пространства при МРТ-морфометрии головного мозга / Е.П. Магонов, Г.В. Катаева, Т.Н. Трофимова // Вестник Новгородского государственного университета. – 2015. - №2 (85). – С. 98-104.

77. Мазина, Н.К. Фармакоэкономический анализ эффективности перампанаела при лечении рефрактерной парциальной эпилепсии со вторичной генерализацией и без нее в условиях здравоохранения Российской Федерации / Н.К. Мазина, И.В. Шешунов, П.В. Мазин [и др.] // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2017. – Том 10, №1. – С. 29-38.

78. Маматханов, М.Р. Нейровизуализация при хирургическом лечении медикаментозно-резистентной эпилепсии у детей / М.Р. Маматханов, К.Э. Лебедев, К.И. Себелев // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2011. - №3. – С. 10-17.

79. Мамедов, Э.В. Функциональные аспекты краниостенозов / Э.В. Мамедов, В.А. Бельченко, А.Г. Притыко [и др.] // Нейрохирургия. – 2005. - №1. – 53-57.

80. Мареев, О.В. Компьютерная краниометрия с помощью современных технологий в медицинской краниологии / О.В. Мареев, В.Н. Николенко, О.Ю. Алешкина [и др.] // Морфологические ведомости. - 2015. - № 1. - С. 49-54.

81. Меликян, Э. Фармакорезистентные эпилепсии / Э. Меликян, В. Лебедева // Врач. – 2011. – №2. – С. 21-25.

82. Минигалиева, Ю.И. Краниометрия пациентов нейрохирургического отделения ГБУЗ ПК «Краевая детская клиническая больница» / Ю.И. Минигалиева // Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. – 2016. – Том 3, №4 (15). – С. 10-12.

83. Миронова, Е.Н. Социальная адаптация и качество жизни больных эпилепсией в условиях среднепромышленного города (клинико-психосоциальное исследование) / Е.Н. Миронова // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2009. - №4. – С. 18-20.

84. Михайлов, В.А. Эпилепсия у женщин: социально-психологический аспект, качество жизни, вопросы семейной реабилитации / В.А. Михайлов, С.А. Громов, Е.С. Ерошина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2007. - № 10. – С. 61-64.

85. Мкртчян, В.Р. Влияние на бюджет добавления перампанела к терапии больных эпилепсией в возрасте 12 лет и старше при парциальных приступах с вторичной генерализацией и без нее и при первично-генерализованных тонико-клонических приступах в условиях Российской Федерации. Фармакоэкономика / В.Р. Мкртчян, А.М. Сергеев, К.И. Почигаева [и др.] // Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2016. - № 9 (2). – С. 28-37.

86. Можаяев, С.В. Нейрохирургия / С.В. Можаяев, Т.А. Скоромец, А.А. Скоромец. - СПб.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 480 с.

87. Морозова, Е.А. Клиническая эволюция перинатальной патологии головного мозга: синдром дефицита внимания с гиперактивностью и эпилепсия

у детей / Е.А. Морозова, Ф.М. Зайкова, Е.О. Карпова // Казанский медицинский журнал. – 2010. – Том 91, №4. – С. 449-455.

88. Музалевская, Д.С. Мигрень и предиктальные головные боли у больных эпилепсией // Д.С. Музалевская, А.Г. Коротков, О.В. Колоколов // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2016. - Том 12, № 2. - С. 278-281.

89. Муртазина, Т.К. Влияние эпилепсии на трудоспособность инвалидов / Т.К. Муртазина // Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. – 2012. - №3. – С. 78-80.

90. Мухин, К.Ю. Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция: дефиниция, диагностика, терапия / К.Ю. Мухин // Русский журнал детской неврологии. – 2012. – Том 7, № 1. – С. 3-20.

91. Мухин, К.Ю. Определение и классификация эпилепсии. Проект классификации эпилептических приступов 2016 года / К.Ю. Мухин // Русский журнал детской неврологии. – 2017. – Том 12, №1. - С. 8-20.

92. Мухин, К.Ю. Фокальные кортикальные дисплазии: клинко-электро-нейровизуализационные характеристики / К.Ю. Мухин // Русский журнал Детской неврологии. – 2016. – Том 11. – С. 8-24.

93. Мухин, К.Ю. Формирование когнитивных и психических нарушений при эпилепсии: роль различных факторов, связанных с заболеванием и лечением (обзор литературы и описания клинических случаев) / К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева // Русский журнал детской неврологии. – 2017. – Том 12, №3. – С. 7-33.

94. Мухин, К.Ю. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей / К.Ю. Мухин, А.С. Петрухин, А.А. Холин. - М.: АртСервис Лтд, 2011. – 680.

95. Носов, С.Г. Суицидальная активность больных эпилепсией при лечении антиэпилептическими препаратами / С.Г. Носов, Л.Н. Юрьева // Суицидология. – 2016. – Том 7, №1 (22). – С. 55-63.

96. Одинак, М.М. Возможности и опыт применения функциональных методов нейровизуализации в эпилептологии / М.М. Одинак, С.Н. Базилевич, Д.Е. Дыскин [и др.] // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2010. – Том 2, №3. – С. 45-50.
97. Озерова, В.И. Современные методы нейровизуализации в диагностике краниостенозов у детей / В.И. Озерова, В.Н. Корниенко, В.В. Рогинский [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2009. - №4-6. – С. 23-30.
98. Остманн, Й.В. Основы лучевой диагностики / Й.В. Остманн, К. Уальд, Дж. Кроссин. - М.: Медицинская литература, 2012. - 356 с.
99. Охрим, И.В. Симптоматические эпилепсии у детей с пороками развития головного мозга, клинические наблюдения / И.В. Охрим, В.И. Гузева, О.В. Гузева [и др.] // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2015. - №2. – С. 8-15.
100. Парфенова, Е.В. Стигматизация пациентов с эпилепсией / Е.В. Парфенова, Ф.К. Ридер, А.Г. Герсамия // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – спецвыпуск 1. – С. 78-83.
101. Пеллок, Д.М. Неотложная неврологическая помощь в детском возрасте / Д.М. Пеллок, Э.К. Майер. - М.: Медицина, 1988. – 575 с.
102. Побута, О.В. Микроцефалия (обзор литературы) / О.В. Побута, М.А. Лобов, О.А. Милованова [и др.] // Клиническая неврология. – 2012. - №1. – С. 41-44.
103. Полунина, А.Г. Нейроанатомические особенности головного мозга у мужчин и женщин / А.Г. Полунина, Е.А. Брюн // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2017. – Том 11, №3. – С. 68-75.
104. Понятишин, А.Е. Возраст-зависимые эпилептические синдромы у детей первого года жизни / А.Е. Понятишин. - М.: ИПК Коста, 2012. – 288 с.
105. Потемкина, Е.Г. Значение измерения интракраниального анатомического резерва при лечении тяжелой черепно-мозговой травмы у детей

/ Е.Г. Потемкина, В.В. Щедренко, О.В. Могучая // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2015. - №1. – С. 18-25.

106. Пылаева, О.А. Применение зонисамида (Зонегран) в лечении эпилепсии: акцент на монотерапию фокальных приступов (обзор зарубежной литературы) / О.А. Пылаева, К.Ю. Мухин // Русский журнал детской неврологии. 2014. № 2. С. 42-49.

107. Пылаева, О.А. Эпилепсия и риск суицида (обзор литературы) / О.А. Пылаева, К.Ю. Мухин, А.А. Шатенштейн // Русский журнал детской неврологии. - 2013. – Том 8 (2). – С. 23-40.

108. Пядушкина, Е.А. Клинико-экономическое исследование препарата лакосамид у больных с парциальной эпилепсией. Фармакоэкономика / Е.А. Пядушкина, М.Ю. Фролов // Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2016. - № 9 (3). – С. 38-47.

109. Рачин, А.П. Применение диакарба (ацетазоламида) в неврологической практике. Методическое пособие для врачей / А.П. Рачин, А.В. Сергеев. – 2012. – 28 с.

110. Рогачева, Т.А. Депрессивные расстройства у больных эпилепсией в период ремиссии / Т.А. Рогачева, Т.С. Мельникова // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2012. - Том 112, № 11–12. - С. 86–90.

111. Рогачева, Т.А. Когнитивное функционирование у больных эпилепсией в стадии ремиссии припадков / Т.А. Рогачева, Т.С. Мельникова, Н.А. Тушмалова [и др.] // Социальная и клиническая психиатрия. - 2011. - Том 21, № 3. - С. 49-53.

112. Ромоданов, А.П. Ликвородинамические нарушения в патогенезе эпилепсии. Хирургическое лечение эпилепсии // Тбилиси. – 1985. – С. 87-88.

113. Савченко, А.Ю. Энцефалопатия при глиомах головного мозга / А.Ю. Савченко, В.В. Семченко, Ю.В. Редькин. - Омск.: Омск. Дом печати, 2001. – 259 с.

114. Свистунова, О.В. Эпилептогенез в патофизиологическом аспекте / О.В. Свистунова, Л.А. Каратаева, Ш.Ш. Иноятова // International Scientific and Practical Conference «WORLD SCIENCE». – Vol. 2, №4 (8). – P. 68-69.

115. Скрипченко, Н.В. Гетерогенность синдрома при инфекционных заболеваниях у детей / Н.В. Скрипченко, Е.М. Кривошеенко, В.Н. Команцев [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. - №6. – С. 50-58.

116. Соколова, Т.В. Роль глионейронального апоптоза в патогенезе фармакорезистентной эпилепсии / Т.В. Соколова, Ю.М. Забродская, Е.Д. Бажанова [и др.] // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2015. - №4 (46). – С. 71-84.

117. Стаднюк, Ю.И. Типология агрессивности у больных височной эпилепсией: клиничко-нейрофизиологические характеристики / Ю.И. Стаднюк, О.В. Воробьева, Г.Г. Торопина // Лечебное дело. - 2017. - №1. – С. 57-63.

118. Степаненко, А.Ю. Кортикальные дисплазии как эпилептогенные поражения / А.Ю. Степаненко / Нейрохирургия. – 2013. - №3. – С. 85-91.

119. Студеникин, В.М. Альтернативные и дополнительные методы нефармакологического лечения эпилепсии (часть 1) / В.М. Студеникин, Н.Г. Звонкова, Т.Э. Боровик [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2012. - №14. – С. 42-51.

120. Студеникин, В.М. Альтернативные и дополнительные методы нефармакологического лечения эпилепсии (часть 2) / В.М. Студеникин, Н.Г. Звонкова, Т.Э. Боровик [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2012. - №16. – С. 48-51

121. Студеникин, В.М. Локализационно-обусловленные формы эпилепсии у детей и их лечение / В.М. Студеникин, В.И. Шелковский, С.В. Балканская // Лечащий Врач. 2008. - № 5. - С. 68–71.

122. Суфианов, А.А. Опыт применения хронической нейростимуляции блуждающего нерва в лечении фармакорезистентной эпилепсии / А.А. Суфианов, А.С. Орлов, Е.И. Матвеев [и др.] // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2012. – Том 4, №3. – С. 48-49.

123. Сычев, В.В. Особенности организации биоэлектрической активности головного мозга при субклинической стадии эпилепсии / В.В. Сычев, В.Н. Сычев, Н.В. Шарапова // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2017. – Том 25, №3. – С 399-403.

124. Тадевосян, А.Р. Современные представления об эпилептическом синдроме, сопровождающем церебральные артериовенозные мальформации (АВМ) (Обзор литературы) / А.Р. Тадевосян, Э.А. Асатрян // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2015. - №2. – С. 61-72.

125. Танцура, Л.Н. Роль фармакогенетического тестирования в преодолении фармакорезистентности эпилепсий / Л.Н. Танцура, А.К. Коляда, Е.Ю. Пилипец // Актуальні проблеми сучасної медицини: ВІСНИК ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». – 2017. – Том 17, №2 (58). – С. 190-194.

126. Тараканов, С.А. Качество сна / С.А. Тараканов, В.И. Кузнецов, Н.И. Рыжаков [и др.] // Профилактическая и клиническая медицина. - 2012. - № 4. - С. 96-99.

127. Терновой, С.К. Основы лучевой диагностики и терапии. Национальное руководство / С.К. Терновой. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. - 992 с.

128. Токарева, Н.Г. Клинико-психологическая оценка эмоциональных расстройств у больных эпилепсией / Н.Г. Токарева, Е.В. Железнова // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. - 2016. - Том 18. - № 2. - С. 214-216.

129. Токарева, Н.Г. Особенности медико-социальной реабилитации больных эпилепсией / Н.Г. Токарева, Е.В. Железнова // Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке». - 2015. - Том 17, №5. - С. 27-29.

130. Торопина, Г.Г. Современные представления о характере и патогенезе когнитивных нарушений у больных эпилепсией. Обзор литературы /



Г.Г. Торопина, Г.А. Зорина, А.Л. Зенкова [и др.] // Неврологический журнал. – 2014. - №3. – С. 36-49.

131. Тотолян, А.А. Комплексная клинико-электроэнцефалографическая и нейровизуализационная диагностика локально обусловленной эпилепсии / А.А. Тотолян, А.В. Василенко, Д.Е. Дыскин [и др.] // Российский нейрохирургический журнал им. А.Л. Поленова. – 2013. – Том 5, спец. Выпуск. – С. 298.

132. Тотолян, А.А. Магнитно-резонансная томография в оценке структурных изменений головного мозга у пациентов с локализационно-обусловленной эпилепсией, комплексный подход / А.А. Тотолян // Лучевая диагностика и терапия. – 2013. - №4 (4). – С. 42-50.

133. Турузбекова, Б.Д. Качество жизни больных с эпилепсией / Б.Д. Турузбекова, А.Т. Жусупова, Ю.А. Солодовникова // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. – 2017. - №1. – С. 72-75.

134. Усюкина, М.В. Деменция при эпилепсии / М.В. Усюкина, А.В. Фролова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – Том 111, №5-2. – С. 72-75.

135. Халилов, В.С. Особенности нейровизуализации эпилептогенных опухолей супратенториальной локализации у детей / В.С. Халилов, А.А. Холин, И.Г. Васильев [и др.]// детская больница. – 2013. - №4 (54). – С. 22-27.

136. Халилов, В.С. Роль магнитно-резонансной визуализации в комплексном клинико-ЭЭГ-нейрорадиологическом обследовании при диагностике эпилептогенных опухолей головного мозга у детей / В.С. Халилов, А.А. Холин, Н.А. Медведева [и др.] // Неврологический журнал. – 2015. – Том 20, №4. – С. 36-45.

137. Хачатрян, В.А. Вагостимуляция в системе хирургического лечения эпилепсии (обзор литературы) / В.А. Хачатрян, М.Р. Маматханов, К.Э. Лебедев // Нейрохирургия и неврология детского возраста. - 2012. - № 2-3. - С. 152-161.

138. Хачатрян, В.А. Гемисферэктомия у детей старшего возраста (клиническое наблюдение) / В.А. Хачатрян, М.Р. Маматханов, К.Э. Лебедев [и др.] // Нейрохирургия и неврология детского возраста. - 2014. - № 1. - С. 72-83.

139. Хачатрян, В.А. Стимуляция мозжечка в хирургическом лечении фармакорезистентной эпилепсии (обзор литературы) / В.А. Хачатрян, Э.А. Асратян, М.Р. Маматханов // Нейрохирургия и неврология детского возраста. - 2014. - № 2. - С. 53–67.

140. Хостен, Н. Компьютерная томография головы и позвоночника / Н. Хостен, Т. Либиг. - М.: МЕДпресс-информ, 2013. - 576 с.

141. Цыганова, А.А. Когнитивные расстройства, снижающие качество жизни при эпилепсии / А.А. Цыганова, Е.А. Воробьева // Сборник научных трудов Вопросы медицинской реабилитации при оказании психиатрической помощи. г. Иваново, 2016. – С. 216-224.

142. Чмутин, Г.Е. Изменение параметров ликвородинамики и биомеханических свойств краниоспинальной полости у больных эпилепсией с гидроцефальным синдромом / Г.Е. Чмутин // Профилактическая и клиническая медицина. – 2005. - №4. – С. 120-123.

143. Чмутин, Г.Е. Клинические аспекты нарушения ликвородинамики и их роль в повышении эффективности лечения больных с эпилепсией / Г.Е. Чмутин, К.Е. Пошатов, К.В. Макаров [и др.] // Клиническая геронтология. – 2005. - №12. – С. 98-101.

144. Чмутин, Г.Е. Ликворошунтирующие операции в лечении эпилепсии с гидроцефальным синдромом / Г.Е. Чмутин, К.В. Ги, К.Е. Пошатаев [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2005. – С. 94-98.

145. Чмутин, Г.Е. Эффективность ликворошунтирующих операций при фармакорезистентной эпилепсии в сочетании с гидроцефалией / Г.Е. Чмутин // Клиническая геронтология. - 2005. - Том 11, № 11. - С. 84-89.

146. Шевченко, Ю.Л. Современные подходы к исследованию качества жизни в здравоохранении / Ю.Л. Шевченко // Вестник качества жизни. – 2003. - №2. - С. 6-14.

147. Шнайдер, Н.А. Синдром внезапной смерти при эпилепсии / Н.А. Шнайдер, А.В. Садыков, С.Ю. Никулина [и др.] // Медицина экстремальных ситуаций. – 2011. - №2 (36). – С. 54-64.

148. Шульга, А.С. Аффективные расстройства у больных эпилепсией / А.С. Шульга // Центральный научный вестник. - 2016. - Том 1, № 4 (4). - С. 35-36.

149. Щедеркина, И.О. Эффективность руфинамида в лечении фармакорезистентной фокальной эпилепсии в педиатрической практике / И.О. Щедеркина, К.А. Орлова, И.Е. Колтунов [и др.] // русский журнал детской неврологии. – 2016. – Том 11. – С. 54-60.

150. Щедренок, В.В. Анатомический и интракраниальный резерв: морфометрия и значение в нейрохирургии / В.В. Щедренок, О.В. Могучая, И.Г. Захматов [и др.] // Вопросы травматологии и ортопедии. – 2014. – №2 (9). – С. 7-11.

151. Якунина, О.Н. Клинико-психологические возрастные особенности больных эпилепсией / О.Н. Якунина, Л.В. Липатова // Вестник психотерапии. – 2012. - №44 (49). – С. 30-40.

152. Aldenkamp A.P., Taylor J., Baker G.A. Cognitive side effects of antiepileptic drugs. In: Epilepsy: A Comprehensive Textbook. 2nd Ed. / Eds. J.Jr Engel, T.A. Pedley. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008: 2085-2092.

153. Al-Shahi, S.R. The outlook for adults with epileptic seizure(s) associated with cerebral cavernous malformations or arteriovenous malformations | S.R. Al-Shahi // Epilepsia. - 2012. - Vol. 53 (Suppl. 4). - P. 34–42.

154. Altintas, E. Social Anxiety Level in Adult Patients With Epilepsy and Their First-Degree Cohabiting Relatives / E. Altintas, V.D. Yerdelen, N.J. Taskintuna [et al.] // J Neuropsychiatry Clin Neurosci. – 2015. – Vol. 27 (4). – P. 339-344.

155. Arida, R.M. Physical activity and epilepsy: proven and predicted benefits / R.M. Arida, E.A. Cavalheiro, A.C. Silva [et al.] // Sports Med. – 2008. – Vol. 38. – P. 607-615.

156. Baker, G.A. Newly diagnosed epilepsy: cognitive outcome after 12 months / G.A. Baker, J. Taylor, A.P. Aldenkamp // *Epilepsia*. – 2011. - № 52. – P. 1084-1091.
157. Bautista, R.E.D. Factors associated with increased felt stigma among individuals with epilepsy / R.E.D. Bautista, D. Shapovalov, A.R. Shoraka // *Epilepsy Behav.* – 2015. – Vol. 30. – P. 106–112.
158. Baybas, S. Development and validation of the stigma scale for epilepsy in Turkey / S. Baybas, Z. Yildirim, H.E. Ozhan [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2017. – Vol. 67. – P. 84–90.
159. Blumcke, I. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: A consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission / I. Blumcke, M. Thom, E. Aronica [et al.] // *Epilepsia*. - 2011. - Vol. 52 (1). - P. 158–174.
160. Boer, H.M. Epilepsy stigma: moving from a global problem to global solutions / H.M. Boer // *Seizure*. – 2010. – Vol. 19. – P. 630-633.
161. Bruno, E. Epilepsy-associated stigma in Bolivia: a community-based study among the Guarani population / E. Bruno, A. Bartoloni, V. Sofia [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2012. – Vol. 25. – P. 131–136.
162. Chaaban, M.R. Acetazolamide for high intracranial pressure cerebrospinal fluid leaks / M.R. Chaaban, E. Illing, K.O. Riley [et al.] // *Int. Forum Allergy Rhinol.* - 2013. - Vol. 9. - P. 718–721.
163. Cui, W. Health behaviors among people with epilepsy - results from 2010 national health interview survey / W. Cui, M.M. Zack, R. Kobau [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2015. – Vol. 44. – P. 121-126.
164. Curry, D.J. MR guided stereotactic laser ablation of epileptogenic foci in children / D.J. Curry, A. Gowda, R.J. McNichols [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2012. – Vol. 24. – P. 408-414.
165. De Boer, H.M. The global burden and stigma of epilepsy / H.M. De Boer, M. Mula, J.W. Sander // *Epilepsy Behav.* – 2008. – Vol. 12 (4). – P. 540-546.

166. Dukart, J. Relationship between imaging biomarkers, Age, progression and symptom severity in Alzheimer's disease / J. Dukart, K. Mueller, A. Villringer [et al.] // *NeuroImage: Clinical.* – 2013. – Vol. 3. – P. 84-94.
167. Elliott, R.E. Vagus nerve stimulation for children with treatment-resistant epilepsy: a consecutive series of 141 cases. Clinical article / R.E. Elliott, S.D. Rodgers, L. Bassani [et. al.] // *J. Neurosurg. Pediat.* - 2011. - Vol. 7. - P. 491-500.
168. Elliott, R.E. Vagus nerve stimulation in 436 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy: long-term outcomes and predictors of response / R.E. Elliott, A. Morsi, S.P. Kalhorn [et. al.] // *Epilepsy Behav.* - 2011. - Vol. 20. - P. 57-63.
169. Englot, D.J. Seizure Predictors and Control after Microsurgical Resection of Supratentorial Arteriovenous Malformations in 440 Patients / J.E. Dario, W.L. Young, S.J. Has [et al.] // *Neurosurgery.* - 2012. - Vol. 71. - P. 572-580.
170. Fauser, S. Management of cortical dysplasia in epilepsy / S. Fauser, J. Zentner // *Adv. Tech. Stand. Neurosurg.* - 2012. - Vol. 38. - P. 137-163.
171. Fernandes, P.T. Epilepsy stigma: what do we know and where next? / P.T. Fernandes, D.A. Snape, R.G. Beran [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2013. – Vol. 28. – P. 163-167.
172. Fisher, R.S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy / R.S. Fisher, C. Acevedo, A. Arzimanoglou [et al.] // *Epilepsia.* – 2014. – Vol. 55. – P. 475-482.
173. Gao, F. Acetazolamide attenuates thrombin-induced hydrocephalus / F. Gao, M. Zheng, Y. Hua [et al.] // *Acta Neurochir. Suppl.* - 2016. - Vol. 121. - P. 373–377.
174. Gao, L. QOLIE-10 in measuring HRQoL in Chinese epilepsy patients / L. Gao, L. Xi, S-Q. Pan [et al.] // *Epilepsy Res.* – 2014. – Vol. 108. – P. 565-575.
175. Garcia-Morales, I. Sleep disorders and quality of life in refractory partial epilepsy: results of the SLEEP study / I. Garcia-Morales, A. Gil-Nagel, J. de Rosendo [et al.] // *Rev Neurol.* – 2014. – Vol. 58, № 4. – P. 152-160.

176. Gault, D.T. Intracranial pressure and intracranial volume in children with craniosynostosis / D.T. Gault [et al.] // *Plast. Reconstr. Surg.* - 1992. - Vol. 90. - P. 377.
177. Gordon, K.E. Epilepsy and activity - a population-based study / K.E. Gordon, J.M. Dooley, P.M. Brna // *Epilepsia.* - 2010. - Vol. 51. - P. 2254-2259.
178. Graca, A.M. Cerebral volume at term age: comparison between preterm and term-born infants using cranial ultrasound / A.M. Graca, K.R. Cardoso, J.M. da Costa // *Early Human Development.* - 2013. - Vol. 89 (9). - P. 643-648.
179. Groves, A.R. Benefits of multi-modal fusion analysis on a large-scale dataset: life-span patterns of inter-subject variability in cortical morphometry and white matter microstructure / A.R. Groves, S.M. Smith, A.M. Fjell [et al.] // *Neuroimage.* - 2012. - Vol. 63 (1). - P. 385-380.
180. Guo, W. The stigma of people with epilepsy is demonstrated at the internalized, interpersonal and institutional levels in a specific sociocultural context: findings from an ethnographic study in rural China / W. Guo, J. Wu, W. Wang [et al.] // *Epilepsy Behav.* - 2012. - Vol. 25. - P. 282-288.
181. Gur, R.C. Sex differences in brain gray and white matter in healthy young adults: correlations with cognitive performance / R.C. Gur, B.I. Turetsky, M. Matsui [et al.] // *J. Neurosci.* 1999; 19(10): 4065-4072. PMID: 10234034.
182. Hamid, H. Anxiety symptoms in epilepsy: salient issues for future research / H. Hamid, A.B. Ettinger, M. Mula // *Epilepsy Behav.* - 2011. - Vol. 22. - P. 63-68.
183. Han, S. Contribution of the family environment to depression in Korean adults with epilepsy / S. Han, B. Kim, S. Lee // *Seizure.* - 2015. - Vol. 25. - P. 26-31.
184. Harden C.L. Pregnancy and epilepsy / C.L. Harden // *Semin Neurol.* - 2007. - V. 27(5). - P. 453-459.
185. Hauser, W.A. Recent developments in epidemiology of epilepsy / W.A. Hauser // *Acta Neurolog. Scandinavica.* - 1995. - Vol. 162. - P.17-21.

186. Helmers, S.L. Descriptive epidemiology of epilepsy in the U.S. population: A different approach / S.L. Helmers, D.J. Thurman, T.L. Durgin [et al.] // *Epilepsia*. – 2015. – Vol. 56(6). – P. 942-948.
187. Henshall, D.C. Contribution of apoptosis - associated signaling pathways to epileptogenesis: lessons from Bcl-2 family knockouts / D.C. Henshall, T. Engel // *Frontiers in Cellular Neuroscience*. - 2013. - Vol. 7. - P. 110.
188. Hesdorffer, D.C. Occurrence and recurrence of attempted suicide among people with epilepsy / D.C. Hesdorffer, L. Ishihara, D.J. Webb [et al.] // *JAMA Psychiatry*. – 2016. – Vol. 73. – P. 80–86.
189. Hinnell, C. Health status and health related behaviors in epilepsy compared to other chronic conditions: a national population-based study / C. Hinnell, J. Williams, A. Metcalfe [et al.] // *Epilepsia*. – 2010. – Vol. 51. – P. 853-861.
190. Huber, R. Human cortical excitability increases with time awake / R. Huber, H. Mäki, M. Rosanova [et al.] // *Cereb Cortex* Feb. – 2013. – Vol. 23, № 2. – P. 332-338.
191. Hyun S.J. Cerebral arteriovenous malformations and seizures: differential impact on the time to seizure-free state according to the treatment modalities / S. J. Hyun, D.S. Kong, J.I. Kim [et al.] // *Acta Neurochir*. - 2012. - Vol. 154. - P. 1003-1010.
192. International League Against Epilepsy Consortium on Complex Epilepsies. Genetic determinants of common epilepsies: a meta-analysis of genome-wide association studies / *The Lancet Neurology*. – 2014. – Vol. 13(9). – P. 893-903.
193. Kaplan, D.I. Role of Sodium Channels in Epilepsy / D.I. Kaplan, L.L. Isom, S. Petrou // *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. – 2016. – Vol. 6(6).
194. Karasin, B. Epilepsy: Clinical Review and Surgical Options / B. Karasin, M. Karasin // *AORN J*. - 2017. – Vol. 106 (5). – P 393-414.
195. Karceski, S. Temporal lobe epilepsy surgery: what is the best approach? / S. Karceski // *Neurology*. – 2013 – Vol. 80(18). – P. 192-194.

196. Kerr, C. The impact of epilepsy on children and adult patients' lives: development of a conceptual model from qualitative literature / C. Kerr, A. Nixon, M. Angalakuditi // *Seizure*. – 2011. – Vol. 20. – P. 764-74.
197. Kerr, M.P. International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy / M.P. Kerr, S. Mensah, F. Besag [et al.] // *Epilepsia*. – 2011. – Vol. 52. – P. 2133-2138.
198. Khatami, R. Sleep-wake habits and disorders in a series of 100 adult epilepsy patients- A prospective study / R. Khatami, D. Zutter, A. Siegel [et al.] // *Seizure*. – 2006. – Vol. 15. – P. 299-306.
199. Kim, D.W. Headache and Epilepsy / D.W. Kim, S.K. Lee // *J Epilepsy Res*. – 2017. – Vol. 7(1). – P. 7-15.
200. Kisten, O.V. Experience of diffusion tensor magnetic resonance imaging in the morphological diagnosis of epilepsy / O.V. Kisten // *Neurol. Neurosur.* – 2012. – Vol. 4. – P. 95-97.
201. Kortland, L.M. Cost of status epilepticus: a systematic review / L.M. Kortland, S. Knake, F. Rosenow [et al.] // *Seizure*. – 2015. – Vol. 24. – P. 17–20.
202. Kortland, L.M. Costs and cost-driving factors for acute treatment of adults with status epilepticus: a multicenter cohort study from Germany / L.M. Kortland, A. Alfter, O. Bahr [et al.] // *Epilepsia*. – 2016. – Vol. 57. – P. 2056-2066.
203. Kubota, H. Assessment of health-related quality of life and influencing factors using QOLIE-31 in Japanese patients with epilepsy / H. Kubota, Y. Awaya // *Epilepsy Behav.* – 2010. – Vol. 18. – P. 381-387.
204. Kwan, P. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? / P. Kwan, M.J. Brodie // *Seizure*. – 2000. – Vol. 9(7). – P. 464-468.
205. Kwon, O.Y. Depression and anxiety in people with epilepsy / O.Y. Kwon, S.P. Park // *J Clin Neurol*. – 2014. – Vol. 10. – P. 175-188.
206. Lampert, E.J. Prevalence of Alzheimer's pathologic endophenotypes in asymptomatic and mildly impaired first-degree relatives / E.J. Lampert, K.R. Choudhury, C.A. Hostage [et al.] // *PloS One*. – 2013. – Vol. 8(4).



207. Langfitt, T.W. Transmission of increased intracranial pressure: I. Within the cranio-spinal axis / T.W. Langfitt, J.D. Weinstein, N.F. Kassell [et al.] // *J. Neurosurg.* – 1964. – Vol. 21. – P. 989.

208. Le Bihan D. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders // *Radiology.* – 2012. – Vol. 161. – P. 401-407.

209. Leonard, C.M. Size matters: cerebral volume influences sex differences in neuroanatomy / C.M. Leonard, S. Towler, S. Welcome [et al.] // *Cereb. Cortex.* – 2008. – Vol. 18 (12). – P. 2920-2931.

210. Lima, C. Association between leisure time, physical activity, and mood disorder levels in individuals with epilepsy / C. Lima C, C.A. de Lira, R.M. Arida [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2013. – Vol. 28. – P. 47–51.

211. Liu, H. Impairment of heart rhythm complexity in patients with drug-resistant epilepsy: An assessment with multiscale entropy analysis / H. Liu, Z. Yanga, F. Meng [et al.] // *Epilepsy Res.* – 2017. – Vol. 138. – P. 11-17.

212. Lofgren, E. Reproductive endocrine function in women with epilepsy: The role of epilepsy type and medication / E. Lofgren, K. Mikkonen, U. Tolonen [et al.] // *Epilepsy & Behavior.* – 2007. – Vol. 10. – P. 77-83.

213. Loughman, A. Cognitive functioning in idiopathic generalized epilepsies: a systematic review and meta-analysis / A. Loughman, S.C. Bowden, W. D'Souza // *Neurosci. Biobehavior. Rev.* - 2014. - № 43. - P. 20–34.

214. Luna, J. Epilepsy-associated levels of perceived stigma, their associations with treatment and related factors: a cross-sectional study in urban and rural areas in Ecuador / J. Luna, M. Nizard, D. [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2017. – Vol. 68. – P. 71-77.

215. Mahrer-Imhot, R. Quality of life in adult patients with epilepsy and their family members / R. Mahrer-Imhot, S. Jaggi, A. Bonomo [et al.] // *Seizure.* – 2013. – Vol. 22. – P. 128-135.

216. Maroufi, A. Prevalence and quality of anxiety in patients with epilepsy / A. Maroufi, P. Khomand, S. Ahmadiani [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2014. – Vol. 32. – P. 34-37.
217. Mathern, G.W. Challenges in the surgical treatment of epilepsy patients with cortical dysplasia / G.W. Mathern // *Epilepsia.* - 2009. - Vol. 50 (Suppl. 9). –P. 45-50.
218. McTague, A. The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood / A. McTague, K.B. Howell, J.H. Cross [et al.] // *The Lancet Neurology.* – 2016. – Vol. 15(3). – P. 304-316.
219. Micaelis, R. Trigger self-control and seizure arrest in the Andrews / Reiter behavioral approach to epilepsy: a retrospective analysis of seizure frequency / R. Micaelis, W. Schonfeld, S.M. Elsas // *Epilepsy Behaviour.* - 2012. - Vol. 23. - P. 266-271.
220. Mollaoğlu, M. Validity and Reliability of the Quality of Life in Epilepsy Inventory (QOLIE-31) for Turkey / M. Mollaoğlu, Z. Durna, E. Bolayir // *Noro Psychiatr Ars.* – 2015. – Vol. 52. – P. 289-295.
221. Morrell, M.J. Reproductive disturbances in patients with epilepsy / M.J. Morrell, G.D. Montouris // *Cleveland Clinic J Med.* – 2004. – Vol. 71 (Suppl. 2). – P. 19-24.
222. Moshe, S.L. Epilepsy: new advances / S.L. Moshe, E. Perucca, P. Ryvlin [et al.] // *Lancet.* – 2015. – Vol. 385. – P. 884-898.
223. Mula, M. More than seizures: improving the lives of people with refractory epilepsy / M. Mula, H.R. Cock // *Eur J Neurol.* – 2015. – Vol. 22. – P. 24–30.
224. Mula, M. Epilepsy and Psychiatric Comorbidities: Drug Selection / M. Mula // *Curr Treat Options Neurol.* – 2017. – Vol. 19 (12). – P. 11-44.
225. Nagata, S. Retrospective analysis of the surgically treated temporal lobe arteriovenous malformations with focus on the visual field defects and epilepsy / S. Nagata, T. Morioka, K. Matsukado [et al.] // *Surg. Neurol.* - 2006. -Vol. 66 (1). - P. 50–55.

226. Ngugi, A.K. Incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis / A.K. Ngugi, S.M. Kariuki, C. Bottomley [et al.] // *Neurology*. - 2011. - Vol. 77. - P. 1005-1012.
227. Orsini, A. Recent advances in epilepsy genetics / A. Orsini, F. Zara, P. Striano // *Neurosci Lett*. – 2017.
228. Piazzini, A. Aggressive behavior and epilepsy: a multicenter study / A. Piazzini, F. Bravi, V. Edefonti [et al.] // *Epilepsia*. - 2012. - Vol. 53. - № 10. - P. 174-179.
229. Pintzka, C.W. Marked effects of intracranial volume correction methods on sex differences in neuroanatomical structures: a HUNT MRI study / C.W. Pintzka, T.I. Hansen, H.R. Evensmoen [et al.] // *Front. Neurosci*. – 2015. – Vol. 9. – P. 238.
230. Rajan, J. Focal Cortical Dysplasia (FCD) lesion analysis with complex diffusion approach / J. Rajan, K. Kannan, C. Kesavadas [et al.] // *Comput. Med. Imag. Graph*. – 2009. – Vol. 33. – P. 553.
231. Ramli, N. Neuroimaging in refractory epilepsy. Current practice and evolving trends / N. Ramli, K. Rahmat, K.S. Lim [et al.] // *Eur J Radiol*. – 2015. – Vol. 84 (9). – P. 1791–800.
232. Renier, D. Intracranial pressure in craniostenosis / D. Renier, C. Sainte-Rose, D. Marchac [et al.] // *J. Neurosurg*. - 1982. - Vol. 57 (3). - P. 370-377.
233. Ritvanen, A.G. Mesh-based method for measuring intracranial volume in patients with craniosynostosis / A.G. Ritvanen, M.E. de Oliveira, M.P. Koivikko [et al.] // *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*. – 2013. – Vol. 8 (5). – P. 703-709.
234. Sabatello, M. Genetic causal attribution of epilepsy and its implications for felt stigma / M. Sabatello, J.S. Phelan // *Epilepsia*. – 2015. – Vol. 56(10). – P. 1542-1550.
235. Scheffer, I.E. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology / I.E. Scheffer, S. Berkovic, G. Capovilla [et al.] // *Epilepsia*. - 2017. – Vol. 58(4). – P. 512-521.

236. Selassie A.W. Epilepsy beyond seizure: a population-based study of comorbidities / A.W. Selassie, D.A. Wilson, G.U. Martz [et al.] // *Epilepsy Res.* – 2014. – Vol. 108. – P. 305-315.
237. Silberstein, S.D. Epilepsy: a comprehensive textbook / S.D. Silberstein, R.B. Lipton, S. Haut [et al.]. Philadelphia: Wolters Kluwer Health. Lippincott Williams & Wilkins, 2008. - p. 2733–2743.
238. Sisodiya, S.M. Genetic screening and diagnosis in epilepsy? / S.M. Sisodiya // *Current opinion in neurology.* – 2015. – Vol. 28 (2). – P. 136-142.
239. Sonmez, O.F. A new evaluation method for the intracranial volume changes and subdural effusion of patients following endoscopic third ventriculostomy / O.F. Sonmez, Y. Temel, V. Visser-Vandewalle [et al.] // *Clinical Neurology and Neurosurgery.* – 2013. – Vol. 115(2). – P. 160-164.
240. Striano, P. Management of genetic epilepsies: From empirical treatment to precision medicine / P. Striano, M.S. Vari, C. Mazzocchetti [et al.] // *Pharmacological research.* – 2016. – Vol. 107. – P. 426-429.
241. Strzelczyk, A. Costs, length of stay, and mortality of super-refractory status epilepticus: a population-based study from Germany / A. Strzelczyk, S. Ansorge, J. Hapfelmeier [et al.] // *Epilepsia.* – 2017. – Vol. 58. – P. 1533-1541.
242. Stylianou, P. Neuroimaging for patient selection for medial temporal lobe epilepsy surgery: Part 2 functional neuroimaging / P. Stylianou, G. Kimchi, C. Hoffmann [et al.] // *J Clin Neurosci.* - 2015.
243. Tassi, L. Temporal lobe epilepsy: neuropathological and clinical correlations in 243 surgically treated patients / L. Tassi, A. Meroni, F. Deleo [et al.] // *Epileptic. Disord.* - 2009. - Vol. 11. - P. 281-292.
244. Taylor, R.S. Predictors of health-related quality of life and costs in adults with epilepsy: a systematic review / R.S. Taylor, J.W. Sander, R.J. Taylor [et al.] // *Epilepsia.* – 2011. – Vol. 52. – P. 2168-2180.
245. Tedrus, G.M.A.S. Epilepsy, stigma, and family / G.M.A.S. Tedrus, R.B. Pereira, M. Zoppi // *Epilepsy Behav.* – 2018. – Vol. 78. – P. 265-268.

246. Tedrus, G.M.A.S. Physical activity, stigma, and quality of life in patients with epilepsy / G.M.A.S. Tedrus, G.S. Sterca, R.B. Pereira // *Epilepsy Behav.* – 2017.

247. Thompson, P.J. Optimizing memory function in temporal lobe epilepsy / P.J. Thompson, H. Conn, S.A. Baxendale [et al.] // *Seizure.* – 2016. – Vol. 38. – P. 68-74.

248. Trimble, M. Treatment issues for personality disorders in epilepsy / M. Trimble // *Epilepsia.* - 2013. - Vol. 54. - P. S41-45.

249. Trivedi, M.A. Entorhinal cortex volume is associated with episodic memory related brain activation in normal aging and amnesic mild cognitive impairment / M.A. Trivedi, T.R. Stoub, C.M. Murphy [et al.] // *Brain Imaging and Behavior.* – 2011. – Vol. 5(2). – P. 126-136.

250. Tully, H.M. Infantile hydrocephalus: a review of epidemiology, classification and causes / H.M. Tully, W.B. Dobyns // *Eur J Med Genet.* - 2014. – Vol. 57 (8). – P. 359-368.

251. Vendrame, M. Insomnia and Epilepsy: A Questionnaire-Based Study / M. Vendrame, B.S. Yang, S. Jackson, S.H. Auerbach // *J Clin Sleep Med.* – 2013. – Vol. 9 (2). – P. 141-146.

252. Verrotti, A. Antiepileptic Drugs, sex hormones and PCOS / A. Verrotti, C. D'Egidio, A. Mohn [et al.] // *Epilepsia.* - 2011. - Vol. 52, № 2. - P. 199-211.

253. Vignatelli, L. Excessive daytime sleepiness and subjective sleep quality in patients with nocturnal frontal lobe epilepsy: a case-control study / L. Vignatelli, F. Bisulli, I. Naldi [et al.] // *Epilepsia.* – 2006. – Vol. 47 (5). – P. 73-77.

254. Villa, C. Potassium Channels and Human Epileptic Phenotypes: An Updated Overview / C. Villa, R. Combi // *Frontiers in cellular neuroscience.* – 2016. – Vol. 10. – P. 81.

255. Vos, T. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / T. Vos, A.D. Flaxman, M. Naghavi [et al.] // *Lancet.* – 2012. – Vol. 380. – P. 2163–2196.

256. Wagner, J. Neurodevelopmental and mental health comorbidities in children and adolescents with epilepsy and migraine: a response to identified research gaps / J. Wagner, D. Wilson, G. Smith [et al.] // *Dev Med Child Neurol.* – 2015. – Vol. 57. – P. 45–52.

257. Wang, J.Y. Impact on Seizure Control of Surgical Resection or Radiosurgery for Cerebral Arteriovenous Malformations / J.Y. Wang, W. Yang, X. Ye [et al.] // *Neurosurgery.* - 2013. - Vol. 73. - P. 648–656.

258. Westman, E. Regional magnetic resonance imaging measures for multivariate analysis in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment / E. Westman, C. Aguilar, J-S. Muehlboeck [et al.] // *Brain Topography.* – 2013. – Vol. 26(1). – P. 9-23.

259. Yazdi Z. Prevalence of Sleep Disorders and their Effects on Sleep Quality in Epileptic Patients./ Z. Yazdi, K. Sadeghniaat-Haghighi, S. Naimian [et al.] // *Clin Neurosci.* – 2013. – Vol. 4 (1). – P. 36-41.

260. Zabara J. Inhibition of experimental seizures in canines by repetitive vagal stimulation // *Epilepsia.* - 1992. - Vol. 33. - P. 1005–1012.