

На правах рукописи

Амирханян Мхитар Грантович

**Половозрастные особенности патоморфоза
фокальных эпилепсий у взрослых**

14.01.11 – Нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2020

Диссертационная работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Научный руководитель:

доктор медицинских наук **Котов Алексей Сергеевич**

Официальные оппоненты:

Власов Павел Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра нервных болезней лечебного факультета, профессор;

Воробьева Ольга Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра нервных болезней лечебного факультета, профессор.

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «25» февраля 2021 года в 12 часов на заседании диссертационного совета Д 208.071.02 на базе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д.19/2 и на сайте ФГБОУ ДПО «РМАНПО» <http://www.rmapo.ru>

Автореферат разослан «_____» декабря 2020 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Мазанкова Людмила Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Эпилепсия одно из наиболее распространенных заболеваний головного мозга. В структуре неврологической патологии оно занимает третье место после дегенеративных и цереброваскулярных нарушений (Карлов В. А., 2019). При этом распространенность эпилепсии в различных регионах планеты варьирует, составляя до 5–7 случаев, в экономически развитых и до 10–15 и более случаев на 1000 человек, в развивающихся странах (World Health Organization, 2005, 2014).

Патоморфоз эпилепсии – это процесс эволюции клинической (нейрофизиологической, эпидемиологической) картины заболевания под влиянием внешних и внутренних факторов. При этом происходящие изменения могут иметь положительный и отрицательный характер. К отрицательному клиническому патоморфозу, который часто сопровождается выраженным снижением качества жизни, относятся возникновение новых типов, учащение, утяжеление течения приступов, смена приуроченности приступов ко времени суток (в особенности при присоединении дневных приступов бодрствования к ночным приступам сна), формирование с течением времени склонности к серийному течению, эпизоды статусного течения приступов, рецидив на фоне ремиссии, после чего возрастает вероятность резистентного течения заболевания (наиболее неблагоприятный вариант патоморфоза эпилепсии). Также клиническая картина может дополниться развитием когнитивных и тревожно-депрессивных нарушений, влияющих на социализацию пациентов (Котов А. С., 2014). К положительным вариантам эволюции заболевания относятся: развитие устойчивой длительной ремиссии (12 месяцев и более) или прекращение приступов на меньший, но существенный для пациента период, уменьшение частоты, тяжести и количества типов приступов (в особенности при элиминации БТКП с ФД и ФП с НС), элиминация дневных приступов, улучшение в когнитивной сфере, а также снижение уровня тревоги и депрессии. В связи с вышеизложенным актуальным становится вопрос о возможности влиять на эти процессы и формировать благоприятную направленность патоморфоза эпилепсии. Одной из точек приложения для решения поставленной задачи могут быть факторы патоморфоза, способные изменить течение заболевания в ту или иную сторону. К ним относятся: качество диагностики, антиэпилептическая терапия, провокаторы приступов, комплаентность, наличие эпилептогенного структурного дефекта ГМ, сопутствующие нарушения и комедикация, информированность пациентов об эпилепсии, социально-экономические условия и др. В зависимости от пола и возраста, а также от формы эпилепсии, роль и степень влияния данных факторов может различаться. Положительный патоморфоз может быть обеспечен, с одной стороны, стимулированием стабилизирующих, с другой стороны, нивелированием дестабилизирующих факторов, оказывающих влияние на течение заболевания (Марьенко Л. Б., 2014).

Изучение особенностей патоморфоза эпилепсии и факторов, определяющих его развитие, является актуальной задачей, поскольку полученные знания позволят повысить прогнозируемость течения заболевания и выработать эффективные алгоритмы противодействия нежелательным вариантам ее эволюции. Данные ме-

ры будут способствовать повышению качества жизни и социальной адаптации пациентов с фокальной эпилепсией.

Степень разработанности темы. Особенности развития и динамика патоморфоза заболевания зависят от внешних и внутренних факторов, пола и возраста пациента, а также от возраста дебюта эпилепсии. В научной литературе есть описание частных процессов патоморфоза, таких как эволюция эпилептических приступов, развитие когнитивных и психических нарушений, формирование резистентного течения и т. д. При этом, как правило, изучается узкий круг факторов, специфически влияющих на ту или иную клиническую трансформацию. Например, изучены факторы риска аггравации приступов или развития когнитивных нарушений при использовании АЭП, изучено влияние тех или иных провоцирующих факторов на риск рецидива приступов, влияние отдельных АЭП на гормональную сферу и т. д. В связи с этим назрела необходимость представления патоморфоза эпилепсии, в виде целостного процесса, взаимосвязанного с приоритетным аспектом эпилептологии – качеством жизни. Для этого были сформулированы основные паттерны патоморфоза эпилепсии и дана комплексная оценка роли внешних и внутренних факторов, а также пола и возраста в развитии того или иного варианта эволюции заболевания. В результате были выявлены половозрастные различия патоморфоза и основные закономерности течения фокальной эпилепсии у взрослых. Полученные результаты позволили выработать и применить эффективные методы профилактики нежелательных тенденций в картине заболевания.

Цель исследования – повышение эффективности диагностики и лечения фокальных эпилепсий у взрослых на основе анализа половозрастных особенностей патоморфоза заболевания.

Задачи исследования

1. Сформулировать основные паттерны патоморфоза фокальных эпилепсий у взрослых.
2. Выявить основные половые отличия патоморфоза фокальных эпилепсий у взрослых.
3. Изучить влияние возраста пациентов на патоморфоз фокальных эпилепсий у взрослых.
4. Выявить основные поло- и возрастнезависимые варианты патоморфоза фокальных эпилепсий у взрослых.
5. Выявить основные факторы, негативно влияющие на качество жизни взрослых пациентов с фокальными эпилепсиями.
6. Определить эффективность применения алгоритма диагностики и лечения фокальных эпилепсий у взрослых с учетом возрастных и половых особенностей патоморфоза заболевания.

Научная новизна работы

Впервые на основе комплексного анализа внешних и внутренних факторов, влияющих на течение заболевания, были определены основные половозрастные особенности патоморфоза фокальных эпилепсий у взрослых.

Впервые на основе комплексной оценки риска развития нежелательных эффектов антиэпилептической фармакотерапии были уточнены методы профилактики неблагоприятного влияния АЭП.

Впервые с учетом половозрастных особенностей патоморфоза заболевания был дополнен алгоритм диагностики и лечения, а также уточнены практические рекомендации по ведению взрослых пациентов с фокальными эпилепсиями.

Впервые на основе длительного катамнестического наблюдения за изменениями клинической картины в динамике была проанализирована эффективность применения алгоритма диагностики и лечения фокальных эпилепсий у взрослых, учитывающего комплексное влияние факторов патоморфоза.

Теоретическая и практическая значимость

1. Ведение пациентов с учетом половозрастных особенностей и комплексного влияния факторов патоморфоза повысило эффективность проводимых диагностических, профилактических и лечебных мероприятий, а также достоверность прогноза вариантов эволюции клинической картины фокальных эпилепсий у взрослых.

2. Достоверная оценка рисков, связанных с антиэпилептической фармакотерапией, позволила подбирать оптимальные схемы лечения с учетом половозрастных особенностей пациентов и наименьшим потенциалом развития нежелательных побочных явлений.

3. Применение в работе алгоритма диагностики и лечения фокальных эпилепсий у взрослых, а также практических рекомендаций, разработанных с учетом половозрастных особенностей патоморфоза, способствовало достижению ремиссии и повышению качества жизни пациентов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Течение фокальной эпилепсии у мужчин характеризуется наличием более тяжелых (оценка по шкале NHS3) приступов, частым дебютом с серийного течения, а также дебютом с билатеральных тонико-клонических приступов.

2. Более высокая комплаентность и более высокая частота депрессивных нарушений при фокальных эпилепсиях у взрослых ассоциируются женским полом.

3. Чем моложе возраст дебюта фокальной эпилепсии, тем выше частота билатеральных тонико-клонических приступов при их наличии в клинической картине. Чем моложе возраст пациентов, тем выше риск течения фокальной эпилепсии у взрослых с большим количеством типов приступов.

4. С увеличением возраста пациентов с фокальной эпилепсией снижается вероятность развития склонности к серийному течению приступов и повышается комплаентность.

5. Риск развития побочных эффектов антиэпилептической терапии повышается с увеличением возраста пациентов, а также при наличии сопутствующих заболеваний и комедикации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. В соответствии с формулой специальности 14.01.11 – «Нервные болезни» – область медицинской науки, занимающаяся изучением этиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики заболеваний нервной системы, в диссертационном исследовании показана высокая эффективность применения алгоритма диагностики

и лечения фокальных эпилепсий, основанного на анализе половозрастных особенностей патоморфоза заболевания, выявлены основные варианты эволюции клинической картины и факторы влияющие на качество жизни взрослых пациентов. Область диссертационного исследования соответствует области исследования п. 13 – «Неврология эпилепсии и пароксизмальных нарушений сознания» паспорта специальности 14.01.11 – «Нервные болезни».

Степень достоверности и апробация результатов исследования. Достоверность результатов, выводов, практических рекомендаций подтверждается достаточным количеством представленных клинических наблюдений и использованием широкого спектра статистических методов обработки данных. Проведение диссертационного исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований при ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (протокол № 12 от 17.12.2015). Материалы диссертации доложены на научно-практической конференции Московского областного общества неврологов «Эпилепсия и пароксизмальные состояния» 18.04.2017, доклад на тему: «Варианты патоморфоза фокальных эпилепсий», и 17.04.2018, доклад на тему: «Антиэпилептическая фармакотерапия – ведущий фактор индуцированного патоморфоза эпилепсии». Материалы работы апробированы 16.06.2020 (протокол № 12) на расширенном заседании кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 7 – в периодических изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Личный вклад автора. В процессе работы автором лично проведены клинико-неврологическое (сбор анамнеза, оценка неврологического статуса) обследование 160 взрослых пациентов с фокальной эпилепсией, включенных в исследование, а также оценка качества жизни больных, тяжести приступов, степени тревожно-депрессивных и когнитивных нарушений с помощью стандартизированных опросников. Дополнительно к этому, у всех больных были проанализированы результаты лабораторных (ОАК, БАК) инструментальных (ЭЭГ, КТ/МРТ) методов исследования. При необходимости определялся уровень плазменной концентрации АЭП. Основываясь на результатах клинико-неврологического, лабораторного и инструментального исследования, а также нейропсихологического тестирования была назначена впервые или подвергнута коррекции текущая антиэпилептическая терапия. Динамика течения заболевания в течение всего периода исследования (36 месяцев) была отслежена у 122 пациентов.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 167 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы собственных данных, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, приложений и библиографического указателя, включающего 189 работ, из них 57 отечественных и 132 зарубежных. Работа иллюстрирована 82 таблицами и 14 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. *Общая характеристика пациентов.* Для решения поставленных задач в исследование были включены 160

(100%) пациентов общей группы (ОГ), 65 (41%) мужчин (М) и 95 (59%) женщин (Ж) с фокальными формами эпилепсии (ФЭНЭ, ФСЭ). Отбор пациентов проводился на базе консультативно-диагностического центра и неврологического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им М.Ф. Владимирского.

В исследование включались больные в возрасте старше 18 лет с длительно текущей эпилепсией, у которых диагноз ФЭНЭ или ФСЭ был достоверно подтвержден клиническими и инструментальными методами обследования в рамках текущего исследования. Пациенты были разделены на возрастные группы: 18–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69, 70 лет и старше. Кроме этого, согласно стандартам ВОЗ, молодыми считались пациенты в группе 18–44 лет, среднего возраста – 45–59 лет, пожилыми – 60–74 лет, старческого возраста – 74–89 лет, долгожителями – 90 лет и старше.

В исследование не включались пациенты моложе 18 лет, больные с единственным эпилептическим приступом на момент осмотра, с острыми симптоматическими приступами, а также те, у которых симптомокомплекс заболевания не соответствовал вышеперечисленным формам фокальной эпилепсии. Это пациенты с генерализованными, комбинированными генерализованными и фокальными, а также неуточненными формами эпилепсии по классификации МПЭЛ 2017 года.

Возраст пациентов ОГ на момент обследования составлял от 18 до 78 лет, в среднем $39,9 \pm 14,5$ лет, возраст М от 18 до 78 лет, в среднем $40,1 \pm 14,8$ лет, возраст Ж от 18 до 78 лет, в среднем $39,7 \pm 14,4$ лет. Длительность течения эпилепсии в ОГ составляла от 1 до 53 лет, в среднем $13,3 \pm 12,1$ лет, у М от 1 до 39 лет, в среднем $10,6 \pm 9,4$ лет, у Ж от 1 года до 53 лет, в среднем $15,1 \pm 13,4$ лет. У 72,5% пациентов заболевание длилось более 5 лет, а у 49,4% – более 10 лет.

Методы исследования. Клинико-неврологическое обследование проводилось всем пациентам по общепринятой методике и включало сбор анамнеза, оценку соматического и неврологического статуса. Сбор анамнестических данных проводился по структурированному опроснику, который содержал широкий круг вопросов о течении эпилепсии (возраст дебюта, своевременность диагностики, длительность заболевания, перинатальный анамнез, этиологические факторы, клинические проявления приступов и развитие их в динамике, провоцирующие факторы, особенности течения эпилепсии у женщин и возрастных пациентов, сопутствующие нарушения и комедикация, факторы социальной адаптации, особенности терапии с момента дебюта, побочные и парадоксальные эффекты АЭП, факторы комплаентности, см. Приложение А диссертации). Анализу подвергались данные медицинской документации, отражающие предыдущие периоды наблюдения за пациентом. Оценка соматического и неврологического статуса проводилась по стандартной схеме, с целью выявления общемозговых и очаговых неврологических симптомов, а также сопутствующих нарушений. Для оценки когнитивного статуса применялись шкалы «MMSE» и «FAB». Тяжесть приступов оценивалась по «Госпитальной шкале тяжести приступов NHS3», уровень тревоги и депрессии по «Госпитальной шкале HADS». Оценка качества жизни проводилась по шкале «Качество жизни при эпилепсии QOLIE-31». Все вышеизложенные шкалы и опросник отражены в разделе «Приложения», тестирование по ним проводилось дважды, при первичном осмотре и в динамике (в среднем через 12 меся-

цев). Лабораторный мониторинг включал в себя общий и биохимический анализ крови, с обязательным определением уровня гемоглобина, тромбоцитов, АЛТ, АСТ (применялся для выявления и профилактики гематологических и гепатологических осложнений терапии) у всех пациентов, а также определение уровня концентрации АЭП в плазме крови по показаниям. Инструментальные методы исследования включали проведение пациентам ЭЭГ и/или ЭЭГ-видеомониторинга, МРТ или РКТ-исследования, или анализ имеющихся актуальных результатов.

Все вышеизложенные методы исследования и полученные с их помощью результаты, требовались для подтверждения диагноза и классификации эпилепсии у пациента. В работе использовалась новая классификация эпилепсий и эпилептических приступов 2017 г., предложенная МПЭЛ.

Пациенты наблюдались амбулаторно в течение 36 месяцев. Минимальное количество визитов: первичный осмотр и повторный осмотр в среднем через 12 месяцев (с тестированием по вышеизложенным шкалам) для оценки изменений клинической картины в динамике. При необходимости (сбор анамнеза, оценка состояния, коррекция терапии, анализ результатов плановых исследований и др.) пациентам обеспечивалось большее количество консультаций. Все полученные данные систематизировались и архивировались в виде формализованной истории болезни и рабочей таблицы на бумажных и электронных носителях. Катамнез был изучен/отслежен в течение работы у всех пациентов с момента дебюта заболевания до окончания исследования. Период, подвергшийся анализу, составил от 1 до 53 лет. Исследование являлось ретроспективно-проспективным, лонгитюдным.

Статистическая обработка данных. Статистический анализ выполняли в программе IBM SPSS Statistics v 25.0 (IBM corp., USA). Для количественных данных рассчитывали средние арифметические значения и стандартные отклонения, либо медиану и квартили в случае отличия распределения от нормального. Нормальность распределения оценивали с помощью построения гистограмм и критерия Шапиро – Уилка. Для качественных данных рассчитывали абсолютные и относительные частоты. Сравнение количественных признаков в двух группах проводили с помощью критерия Манна – Уитни, в трёх и более группах – с помощью критерия Крускала – Уоллиса. Сравнение качественных данных в двух и более группах проводили с помощью критериев Хи-квадрат и точного критерия Фишера. Оценку количественных данных в связанных выборках (результаты до и после лечения) проводили с помощью критерия Вилкоксона. Для сравнения качественных данных в связанных выборках применяли Q-критерий Кокрена и критерий Мак-Немара. Для оценки влияния качественных и количественных признаков на качественные биномиальные признаки проводили построение однофакторных моделей логистической регрессии, рассчитывали отношения шансов (ОШ) и 95%-е двусторонние доверительные интервалы для них. Для оценки корреляции между количественными/порядковыми признаками применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R_s). Оценку влияния качественного биномиального признака на количественный проводили с помощью критерия Манна – Уитни. Статистически значимым был установлен уровень вероятности ошибки первого рода менее 5% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Высокое качество жизни пациентов обеспечивается положительной направленностью патоморфоза эпилепсии, которая зависит от большого числа факторов, влияющих на течение заболевания. В нашей работе мы отразили и изучили роль основных факторов, определяющих ход эволюции, закономерности и варианты развития клинической картины эпилепсии.

Эффективность диагностики эпилепсии. Для обеспечения положительной динамики качества жизни необходим рациональный подход на всех этапах ведения пациентов, начиная с эффективной и своевременной диагностики. По результатам нашей работы было отмечено, что только у 56,9% пациентов диагноз «эпилепсия» был поставлен своевременно. Поздняя диагностика заболевания может быть связана с различными причинами в каждом индивидуальном случае, но к статистически значимым, по результатам нашего исследования, были отнесены: приступ дебюта – ФП без НС/ФП с НС ($p < 0,001$), низкая частота приступов в дебюте ($p = 0,008$) и ФЭНЭ в сравнении с ФСЭ ($p = 0,011$). Было отмечено, что в случае дебюта заболевания с ФП без НС или ФП с НС, пациенты и их родственники длительное время не связывали свое состояние с проявлениями эпилепсии, ввиду сложившихся у населения стереотипов об «истинных» эпилептических приступах. Низкая частота приступов в дебюте, с одной стороны, усиливала сомнения пациента в диагнозе, с другой – способствовала объяснению возникших проявлений различными сопутствующими ситуациями (пубертатный возраст, беременность, перименопаузальная перестройка организма, переутомление во время учебы и работы и др.). И, наоборот, при дебюте с тяжелых судорожных приступов с нарушением сознания (БТКП с ФД) и/или высокой частоте приступов, как правило, диагностика и последующая терапия были своевременны. По нашим наблюдениям, ранняя выявляемость заболевания была связана также с формой эпилепсии. Обнаружение структурных изменений в ГМ на фоне клинических проявлений способствовало более тщательной диагностике пациентов и раннему отождествлению возникших симптомов с эпилепсией. Отсутствие изменений на МРТ ГМ при ФЭНЭ, особенно в сочетании с нормальными результатами ЭЭГ в ряде случаев вводило в заблуждение пациентов и специалистов, в особенности при атипичном течении приступов или недостаточной информативности анамнестических данных. При дополнительном анализе результатов нами была выявлена связь между полом и приступом дебюта, а также полом и формой эпилепсии. Мужской пол ассоциировался с дебютом эпилепсии с БТКП с ФД и фокальной структурной эпилепсией, а женский, наоборот, с дебютом с ФП без НС/ФП с НС и фокальной эпилепсией неизвестной этиологии (приступ дебюта: $p = 0,02$; форма эпилепсии – ФЭНЭ/ФСЭ: $p = 0,015$). В определенной степени этим можно объяснить более высокие показатели ранней диагностики у М 64,6% в сравнении с Ж 51,6%.

ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПАТТЕРНЫ ПАТОМОРФОЗА ФОКАЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЙ У ВЗРОСЛЫХ

Клинические трансформации эпилептических приступов. Динамика качества жизни тесно связана с любыми клиническими трансформациями эпилептических приступов. К факторам статистически значимо снижающим качество жизни, относились: большое количество типов приступов ($p < 0,001$), высокая частота приступов ($p < 0,001$), наличие тяжелых (4 и более баллов по шкале NHS3)

приступов с нарушением сознания ($p < 0,001$), смена приуроченности приступов ко времени суток ($p = 0,019$) и склонность (30% и более эпизодов) к серийному течению приступов ($p = 0,023$).

Возникновение новых типов приступов. Фокальная эпилепсия у взрослых, как правило, характеризуется наличием в клинической картине следующих типов приступов: ФП без НС, ФП с НС, БТКП с ФД. Больше одного типа приступов отмечалось примерно у 63% пациентов, при этом по данному показателю лидировали Ж с 68,4%, против 55,3% у М. Время, необходимое для присоединения новых типов приступов к имеющимся, вариабельно и могло занимать от нескольких дней и месяцев до нескольких десятилетий. Отрицательный патоморфоз характеризовался присоединением тяжелых типов приступов к легким, что, в свою очередь, ассоциировалось с возникновением и усилением тревожно-депрессивных нарушений, снижением качества жизни и социальной дезадаптацией. К факторам, статистически значимо повышающим вероятность возникновения новых типов приступов, относились более ранний возраст дебюта эпилепсии ($p < 0,001$), более молодой возраст пациентов ($p = 0,006$), большая длительность заболевания ($p = 0,021$) и применение нерациональных схем терапии ($p = 0,002$), Таблица 1.

Таблица 1 – Анализ влияния различных факторов на вероятность возникновения новых типов приступов

	Возникновение новых типов приступов ($n = 160$)		Значение p	ОШ (95%-й ДИ)
	Нет, $n = 59$	Да, $n = 101$		
Возраст дебюта (лет), M $\pm$ SD	33,5 $\pm$ 17,1	22,9 $\pm$ 15,6	$< 0,001$	0,962 (0,943–0,982)
Возраст (лет), M $\pm$ SD	44,1 $\pm$ 14	37,4 $\pm$ 14,4	0,006	0,969 (0,947–0,991)
Длительность заболевания (лет), Me [Q1; Q3]	7 [2; 19]	10 [5; 20]	0,021 U *	–
Пол: М, n (%) / Ж, n (%)	29 (49,2)/ 30 (50,8)	36 (35,6)/ 65 (64,4)	0,095	1,745 (0,908–3,353)
Форма эпилепсии: ФСЭ, n (%) / ФЭНЭ, n (%)	32 (54,2)/ 27 (45,8)	42 (41,6) / 59 (58,4)	0,123	0,601 (0,314–1,147)
Примечание. * – U – критерий Манна – Уитни				

С увеличением длительности заболевания не только повышалась вероятность присоединения новых типов приступов, но и в целом увеличивалось количество типов приступов ($p = 0,008$). При этом чем меньше был возраст пациентов на момент исследования, тем большее количество типов приступов наблюдалось в клинической картине ($p = 0,006$). Из числа пациентов, принимающих на момент первичного осмотра АЭП, только у 46,3% проводимая терапия соответствовала международным стандартам. При анализе результатов было выявлено, что в группе пациентов, у которых стартовая и последующие схемы лечения не назначались в соответствии с рациональными принципами, вероятность присоединения

новых и в целом количество типов приступов были выше. Данные исследования показали, что на вероятность возникновения новых типов приступов не влияли ни пол пациента ($p = 0,095$), ни форма эпилепсии – ФЭНЭ/ФСЭ ($p = 0,123$), Таблица 1. Также было отмечено отсутствие статистически значимой взаимосвязи между полом ($p = 0,105$) и формой эпилепсии – ФЭНЭ/ФСЭ ($p = 0,208$), и общим количеством типов приступов в анамнезе (Рисунки 1, 2).

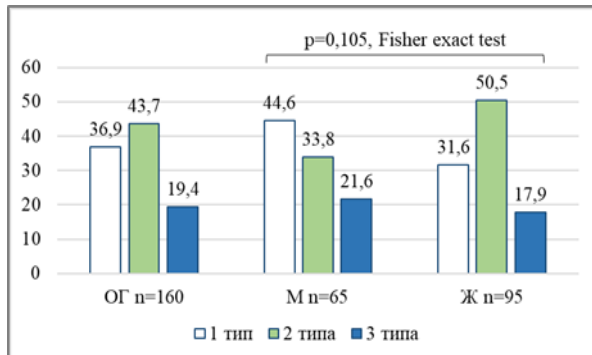


Рисунок 1 – Количество типов приступов в ОГ n = 160, у М n = 65 и Ж n = 95

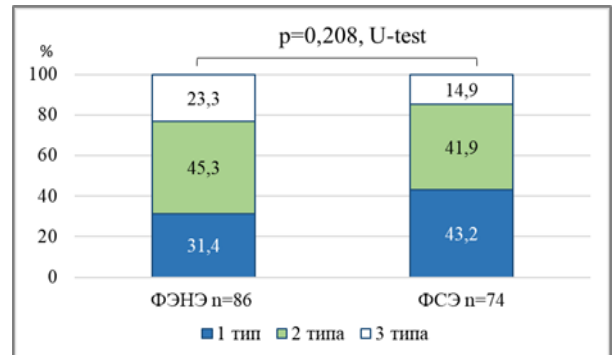


Рисунок 2 – Количество типов приступов при ФЭНЭ n = 86 и ФСЭ n = 74

Частота и тяжесть приступов. В нашем исследовании мы учитывали влияние на качество жизни и социальную адаптацию таких параметров, как частота приступов и тяжесть клинических проявлений. В связи с этим выявлялись факторы, ассоциированные с данными параметрами. К частым мы относили приступы, проявляющиеся 1 раз в месяц и чаще, приступам средней частоты – те, которые отмечались несколько раз в год, редким – около 1 раза в год. Было отмечено, что высокая частота приступов коррелировала с формой эпилепсии и была более характерна для ФЭНЭ (в дебюте: $p = 0,005$; на момент первичного осмотра: $p = 0,012$). Кроме этого, прогнозировать высокую частоту приступов можно при дебюте эпилепсии с серийных приступов ($p = 0,048$), Рисунок 3, при применении нерациональных схем терапии (низкие недостаточные дозы: $p = 0,032$; непродолжительные формы АЭП: $p = 0,037$), а также в периоды, когда пациенты испытывали стресс ($p = 0,005$), употребляли алкоголь ($p = 0,019$), или отмечали другие провоцирующие факторы. При анализе данных, статистически значимой взаимосвязи между частотой приступов и полом ($p = 0,532$), а также частотой приступов и возрастом ($p = 0,201$) выявлено не было. Однако стоит отметить, что высокая частота приступов не была характерна, в частности, в пожилом возрасте.

Результаты тестирования выявили взаимосвязь между мужским полом и более тяжелыми (оценка по шкале NHS3) приступами ($p = 0,036$), Рисунок 4. В определенной степени это связано с большей частотой случаев БТКП с ФД в клинической картине эпилепсии у мужчин ($p = 0,003$). Дополнительно было отмечено, что чем моложе возраст дебюта заболевания, тем выше тяжесть приступов при оценке по шкале NHS3 ($p = 0,005$). Наличие тяжелых приступов, чаще наблюдалось в группе, где терапия не соответствовала рациональным стандартам ($p < 0,001$) или рекомендации по лечению не соблюдались со стороны пациента ($p = 0,010$). Было также отмечено, что тяжесть приступов по шкале NHS3 не зависела от формы эпилепсии ($p = 0,484$) и возраста пациентов ($p = 0,525$).

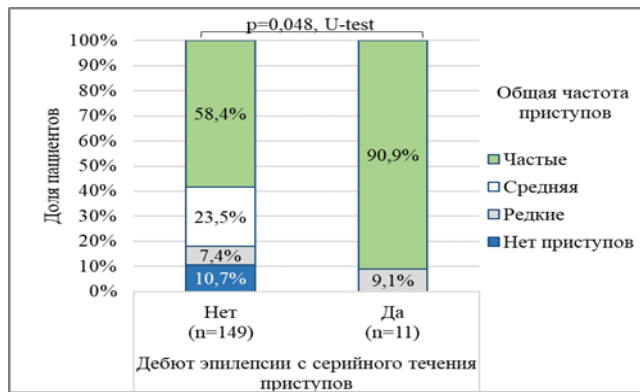


Рисунок 3 – Взаимосвязь частоты и дебюта эпилепсии с серийных приступов

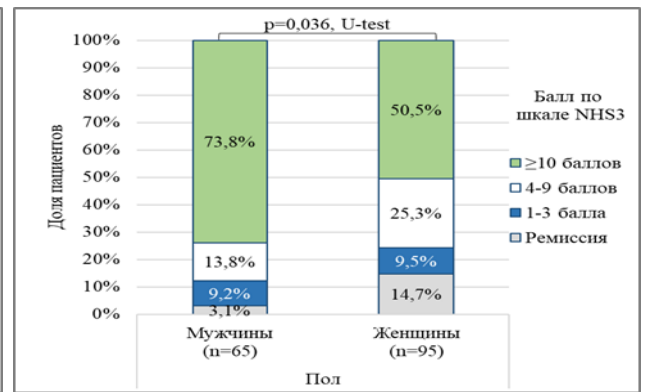


Рисунок 4 – Взаимосвязь между полом и тяжестью эпилептических приступов

Смена приуроченности приступов ко времени суток. На момент первичного осмотра, у 38,8% пациентов отмечались приступы как в дневное время во время бодрствования, так и ночью во сне. У данной группы пациентов приступы на начальном этапе, как правило, проявлялись в определенную фазу суточного цикла, но со временем отмечался отрицательный патоморфоз в виде смены приуроченности приступов ко времени суток. Наиболее дестабилизирующим, в плане социальной адаптации, вариантом смены приуроченности приступов ко времени суток, было присоединение дневных приступов к ночным. По нашим наблюдениям, к факторам, ассоциированным с высокой вероятностью смены приуроченности приступов ко времени суток, можно отнести наличие серийных приступов ($p < 0,001$) и эпилептический статус в анамнезе ($p = 0,043$). Риск данного варианта патоморфоза, также повышается с увеличением длительности заболевания ($p = 0,007$) и при более раннем дебюте ($p = 0,005$). При анализе зависимости с полом ($p = 0,942$), возрастом ($p = 0,299$) и формой эпилепсии – ФЭНЭ/ФСЭ ($p = 0,692$), статистически значимых различий выявлено не было (Таблица 2).

Таблица 2 – Анализ влияния различных факторов на вероятность смены приуроченности приступов ко времени суток у взрослых пациентов с фокальной эпилепсией (n = 160)

		Смена приуроченности приступов ко времени суток в анамнезе: 1-нет, 2-да				Значение p
		1		2		
		п	%	п	%	
Серийные приступы в анамнезе: 1-нет, 2-да	1	55	83,3	11	16,7	p < 0,001, ОШ = 5,682 (2,647–12,194)
	2	44	46,8	50	53,2	
Статусное течение приступов в анамнезе: 1-нет, 2-да	1	94	64,4	52	35,6	p = 0,043, ОШ = 3,254 (1,036–10,220)
	2	5	35,7	9	64,3	
Пол: 1-мужской, 2-женский	1	40	61,5	25	38,5	p = 0,942, ОШ = 0,976 (0,51–1,869)
	2	59	62,1	36	37,9	
Форма эпилепсии: 1-ФЭНЭ, 2-ФСЭ	1	52	60,5	34	39,5	p = 0,692, ОШ=0,879 (0,463–1,668)
	2	47	63,5	27	36,5	

Серийное и статусное течение приступов. У 58,8% исследуемых хотя бы однократно в анамнезе отмечалось серийное течение, а у 19% серийными были не менее 30% икталных эпизодов. Наличие серийных приступов, а также формирование склонности (30% и более эпизодов) к серийному течению, являлись факторами, статистически значимо повышающим вероятность развития когнитивных (MMSE: $p = 0,036$; FAB: $p = 0,012$) и тревожных нарушений ($p = 0,017$), а также способствующими социальной дезадаптации ($p = 0,047$) и снижению качества жизни ($p = 0,023$). Патоморфоз, при котором с течением времени 30% и более эпизодов в клинической картине характеризовались серийными приступами, ассоциировался, с наличием эпилепсии в роду ($p = 0,011$), фебрильными приступами в анамнезе ($p = 0,029$) и склерозом гиппокампа ($p = 0,049$). Дополнительными факторами риска, являлись высокая частота приступов в дебюте эпилепсии ($p = 0,002$) и увеличение количества типов приступов в клинической картине ($p = 0,049$). С возрастом, наоборот, снижалась вероятность такого варианта патоморфоза ($p = 0,04$). Такие факторы, как пол ($p = 0,116$) и форма эпилепсии – ФЭНЭ/ФСЭ ($p = 0,153$) не коррелировали со склонностью (30% и более эпизодов) к серийному течению приступов (Таблица 3).

Таблица 3 – Анализ влияния различных факторов на вероятность формирования склонности (30% и более эпизодов) к серийному течению приступов ($n = 142$)

		Склонность (30% и более эпизодов) к серийному течению приступов на момент первичного осмотра: 1 – нет, 2 – да				Значение <i>p</i>
		1		2		
		п	%	п	%	
Эпилепсия в роду: 1 – нет, 2 – да	1	114	87,7	16	12,3	<i>p</i> = 0,011, ОШ = 5,089 (1,442–17,965)
	2	7	58,3	5	41,7	
Склероз гиппокампа: 1 – нет, 2 – да	1	117	86,7	18	13,3	<i>p</i> = 0,049, ОШ = 4,875 (1,007–23,598)
	2	4	57,1	3	42,9	
Фебрильные приступы: 1 – нет, 2 – да	1	114	87,0	17	13,0	<i>p</i> = 0,029, ОШ = 4,129 (1,157–14,734)
	2	7	63,6	4	36,4	
Общая частота приступов в дебюте: 1 – редкие (около 1 раза в год), 2 – средняя частота (несколько раз в год), 3 – частые (1 раз в месяц и чаще)	1	18	90,0	2	10,0	<i>p</i> = 0,002, точный критерий Фишера
	2	49	94,2	3	5,8	
	3	54	77,1	16	22,9	
Пол: 1 – мужской, 2 – женский	1	47	79,7	12	20,3	<i>p</i> = 0,116, ОШ = 2,1 (0,82–5,37)
	2	74	89,2	9	10,8	
Форма эпилепсии: 1 – ФЭНЭ, 2 – ФСЭ	1	65	84,4	12	15,6	<i>p</i> = 0,153, ОШ = 1,149 (0,451–2,927)
	2	56	86,2	9	13,8	
Форма эпилепсии: 1 – ФЭНЭ, 2 – ФСЭ	1	59	76,6	18	23,4	<i>p</i> = 0,149, ОШ = 0,527 (0,219–1,27) в анамнезе (анализ за весь период с момента дебюта)
	2	56	86,2	9	13,8	

По результатам нашего исследования, у 8,8% пациентов в анамнезе отмечался эпилептический статус, а у 1,9% пациентов заболевание дебютировало таким вариантом тяжелого течения. При анализе большого числа факторов статистически зна-

чимо повышающим вероятность подобного варианта патоморфоза оказался склероз гиппокампа ($p = 0,001$). Склероз гиппокампа — это высокоэпилептогенный структурный дефект головного мозга, который нередко выявлялся у пациентов с МВЭ и коррелировал с наличием фебрильных приступов в анамнезе ($p = 0,004$). Статусное течение приступов оказывает сильнейшее повреждающее действие на головной мозг, последствиями которого могут стать активация механизмов эпилептогенеза с последующей трансформацией клинической картины, например, в виде смены приуроченности приступов ко времени суток, учащения приступов, развития выраженных когнитивных нарушений и т.д. При изучении данных у пациентов разного пола ($p = 0,126$) и возраста ($p = 0,667$), с различными формами эпилепсии – ФЭНЭ/ФСЭ ($p = 0,79$), статистически значимых показателей, свидетельствующих о повышении риска развития эпилептического статуса в связи с этими факторами, выявлено не было.

Ремиссия и рецидив приступов после ремиссии. Достижение ремиссии (отсутствие приступов более 12 месяцев) является благоприятным вариантом патоморфоза заболевания и несет положительный потенциал, повышающий качество жизни ($p < 0,001$) и социальную адаптацию пациентов ($p = 0,034$). На момент начала исследования из 160 пациентов только у 10% отмечалась ремиссия (отсутствие приступов более 12 месяцев), при этом во всех случаях на фоне приема АЭП. За время работы с пациентами данный показатель увеличился до 27,9%. Однако стоит отметить, что полного прекращения и стабильного многомесячного контроля над приступами, с существенным повышением качества жизни, удалось достичь у 50,8% пациентов. Все они потенциально имели возможность достичь ремиссии (отсутствие приступов более 12 месяцев), но по причине возникновения за время исследования единичных, как правило, спровоцированных (некомплаентность, замена оригинальных АЭП на дженерики, прием сопутствующей терапии, прием алкоголя и другие провокаторы) приступов, не были включены в эту группу. Сама вероятность достижения ремиссии и последующее устойчивое ее сохранение зависит от ряда факторов, выявление которых может помочь в прогнозировании того или иного варианта патоморфоза. Например, хороший ответ на стартовую терапию ($p < 0,001$), изолированные дневные приступы бодрствования ($p = 0,044$), ФСЭ (в случае нетерминальной ремиссии) в сравнении с ФЭНЭ ($p = 0,02$) повышали вероятность достижения ремиссии. Здесь нужно добавить, что успех ассоциировался с проведением рационального лечения ($p = 0,004$), в противных условиях достижение ремиссии, было практически невозможно. Благоприятным условием для сохранения положительного результата на длительную перспективу, являлась комплаентность пациентов, а в ряде случаев применение только оригинальных АЭП. Нами было отмечено, что показатели комплаентности были выше у пациентов, которые вели дневник приступов ($p = 0,043$). Комплаентность также улучшалась с увеличением возраста ($p = 0,019$). Шанс достижения ремиссии, статистически значимо снижался у пациентов с высокой частотой приступов в дебюте заболевания ($p = 0,003$), при большом количестве типов приступов ($p < 0,001$) и наличии серийных приступов в анамнезе ($p = 0,002$). В целом вероятность устойчивого, длительного (более 12 месяцев) контроля над приступами не зависела от пола ($p = 0,598$) и возраста пациентов ($p = 0,331$), Таблица 4.

Таблица 4 – Анализ влияния различных факторов на вероятность достижения ремиссии у взрослых пациентов с фокальной эпилепсией (n = 160)

		Ремиссия в анамнезе (отсутствие приступов более 12 месяцев): 1 – нет, 2 – да				Значение p
		1		2		
		п	%	п	%	
Пол: 1 – мужской, 2 – женский	1	47	72,3	18	27,7	p = 0,598, ОШ = 1,205 (0,602–2,413)
	2	65	68,4	30	31,6	
Ответ на стартовую (первую) терапию: 1 – прекращение приступов, 2 – уменьшение частоты приступов более чем на 50%, 3 – уменьшение частоты приступов менее чем на 50%, 4 – без эффекта (ГТ, n = 136)	1	6	21,4	22	78,6	p < 0,001, критерий Манна – Уитни
	2	11	68,7	5	31,3	
	3	5	83,3	1	16,7	
	4	67	77,9	19	22,1	
Форма эпилепсии: 1 – ФЭНЭ, 2 – ФСЭ	1	67	77,9	19	22,1	p = 0,02, ОШ = 2,273 (1,139–4,535)
	2	45	60,8	29	39,2	
Общая частота приступов в дебюте: 1 – редкие (около 1 раза в год), 2 – средняя частота (несколько раз в год), 3 – частые (1 раз в месяц и чаще)	1	8	38,1	13	61,9	p = 0,003, ОШ = 0,201 (0,07–0,577) 2 в сравнении с 1 p = 0,003, ОШ = 0,212 (0,077–0,587) 3 в сравнении с 1
	2	46	75,4	15	24,6	
	3	58	74,4	20	25,6	

При ведении пациентов с длительной ремиссией необходимо учитывать факторы, обладающие потенциалом нарушить достигнутое равновесие и вызвать рецидив приступов. По нашим данным, к ним относились некомплаентность ($p = 0,039$), вызванная различными причинами (неуверенностью в диагнозе, употреблением алкоголя, недоступностью АЭП, беременностью и т.д.) и провокация приступов, например, физическими нагрузками ($p = 0,001$). В ряде случаев, рецидив приступов был связан с приемом препаратов с проэпилептогенными свойствами (антибиотики, нейротропные и психотропные, гормональные, бронходилататоры и др.), поэтому пациентам необходимы рекомендации, освещающие данный аспект течения и лечения эпилепсии. Высокая температура окружающей среды, статистически чаще провоцировала приступы у пациентов с фебрильными приступами в анамнезе ($p = 0,004$) и ФП с НС в клинической картине ($p = 0,001$), а гипертермия у больных с сосудистыми аномалиями (кавернозная ангиома, АВМ) головного мозга ($p = 0,031$). Значимого влияния пола ($p = 0,229$), возраста ($p = 0,407$) и формы эпилепсии – ФЭНЭ/ФСЭ ($p = 0,451$) на риск рецидива приступов выявлено не было.

Аггравация эпилепсии и возникновение побочных эффектов. В нашем исследовании у 5,7% пациентов, принимающих АЭП, 1,9% мужчин и 8,1% женщин отмечался «феномен аггравации». При данном феномене прием АЭП приводит к обратному «парадоксальному» эффекту – учащению и утяжелению течения приступов. Нами были проанализированы все случаи аггравации эпилепсии у пациентов и выделены факторы, влияние которых статистически значимо повышает вероятность

развития данного варианта патоморфоза заболевания. К ним относились политерапия ($p = 0,048$) и ФЭНЭ в сравнении с ФСЭ ($p = 0,006$). По данным литературы, женский пол также относится к факторам риска аггравации. Высокая частота аггравации среди женщин была выявлена и в ходе нашей работы, однако значимых различий получено не было ($p = 0,152$). Аггравация эпилепсии, по нашим данным, также не являлась возрастзависимым вариантом патоморфоза ($p = 0,599$).

Возникновение различных ПЭ при использовании АЭП отмечалось у 52,9% исследуемых. При этом случаи, когда выраженность нежелательных проявлений требовала отмены/замены препарата ограничивались 29,4% и ассоциировались с наличием эпилепсии в роду ($p = 0,012$) и с применением ВПА ($p < 0,001$). Наличие тяжелых ПЭ, требующих отмены/замены АЭП коррелировало с низким качеством жизни ($p = 0,026$). По нашим данным, риск возникновения побочных эффектов повышался с увеличением возраста ($p = 0,018$), Рисунок 5, а также при наличии сопутствующих нарушений ($p = 0,001$), Рисунок 6, и комедикации ($p = 0,015$, ОШ = 3 (1,213–7,418), частота которых также нарастала с увеличением возраста (сопутствующие нарушения: $p = 0,001$; комедикация: $p < 0,001$). Вероятность появления побочных эффектов повышалась с увеличением количества попыток терапии ($p < 0,001$), а также у пациентов с ФЭНЭ в сравнении с ФСЭ ($p = 0,013$). При детальном изучении ПЭ отдельных препаратов было выявлено, что применение ВПА ассоциировалось с тромбоцитопенией ($p = 0,012$) и увеличением массы тела ($p = 0,002$), а применение ТПМ со снижением веса пациентов ($p = 0,001$). По нашим данным, пол пациентов не коррелировал с вероятностью возникновения ПЭ ($p = 0,166$), при этом у женщин ПЭ встречались примерно на 20% чаще, чем у мужчин.

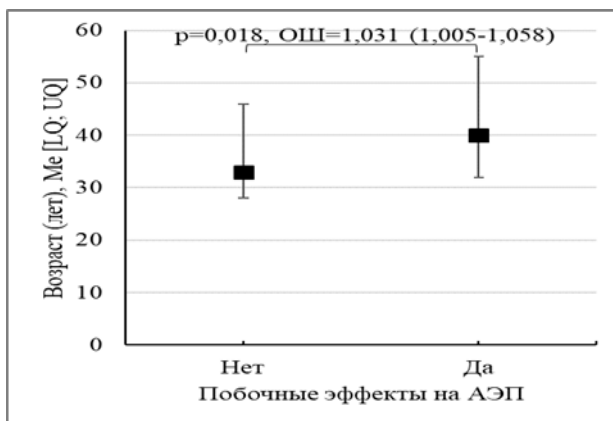


Рисунок 5 – Взаимосвязь между возрастом и вероятностью развития ПЭ

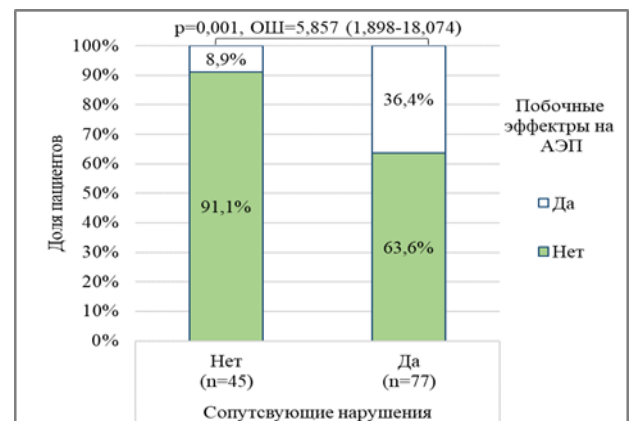


Рисунок 6 – Взаимосвязь между наличием сопутствующих нарушений и риском ПЭ

Эффективность терапии и формирование фармакорезистентности. Анализ эффективности фармакотерапии осуществлялся по следующим критериям: терапия считалась высокоэффективной в случае прекращения приступов, значимый эффект отмечался при снижении их частоты $> 50\%$. При снижении частоты приступов $< 50\%$ или полном отсутствии какого-либо клинического эффекта терапия считалась неэффективной. Если не удавалось установить контроль над приступами после проведения 2–3 рациональных схем терапии, то констатирова-

лось резистентное течение заболевания как один из наиболее неблагоприятных вариантов патоморфоза эпилепсии.

Низкая эффективность терапии и высокий риск развития фармакорезистентности ассоциировались с высокой частотой ($p < 0,001$), большим количеством типов приступов в анамнезе ($p < 0,001$), наличием серийных приступов ($p = 0,002$), ФП с НС в клинической картине ($p = 0,002$), сменой приуроченности приступов ко времени суток ($p < 0,001$) и наличием врожденных аномалий развития ГМ ($p = 0,016$). Дополнительными факторами, затрудняющими контроль над эпилепсией, являлись провокаторы приступов ($p = 0,013$), применение нерациональных схем терапии ($p < 0,001$) и некомплаентность пациентов ($p = 0,002$). Статистически значимо повышалась вероятность успеха лечения и снижался риск формирования резистентного течения при рациональности лечения и хорошем ответе на стартовую терапию ($p < 0,001$), а также при наличии изолированных дневных приступов бодрствования в сравнении с ночными приступами сна или приступами в любое время суток ($p = 0,03$). По нашим данным, эффективность терапии и риск формирования фармакорезистентности не зависели от пола ($p = 0,304$), возраста пациента ($p = 0,782$) и формы эпилепсии – ФЭНЭ/ФСЭ ($p = 0,894$).

В ряде случаев фармакорезистентные пациенты отмечали феномен «медового месяца», характеризующийся временным (до 1–3 месяцев) положительным эффектом, в ответ на прием «нового» АЭП, после которого частота и тяжесть приступов возвращались к исходным показателям. По нашим данным, феномен «медового месяца» ассоциировался с дебютом эпилепсии с серийного течения приступов ($p = 0,045$) и высокой частотой БТКП с ФД в начале заболевания ($p = 0,017$). Нередко фармакорезистентность развивалась у пациентов с медиальной височной эпилепсией и склерозом гиппокампа, который по результатам нашего исследования ассоциировался с фебрильными приступами в анамнезе ($p = 0,004$).

Возникновение когнитивных нарушений. В нашем исследовании когнитивные нарушения различной степени были выявлены в 56,2% случаях по результатам тестирования по шкале MMSE и в 44,4% случаях по результатам тестирования по шкале FAB. Выраженные (23 и менее баллов) когнитивные нарушения по шкале MMSE чаще наблюдались у женщин, а по шкале FAB (11 и менее баллов) у мужчин, однако статистически значимых различий выявлено не было. При анализе данных, также было выявлено, что нарушения когнитивной сферы (по результатам MMSE и FAB) коррелировали с наличием тяжелых (4 и более баллов по шкале NHS3) приступов в клинической картине (MMSE: $p = 0,001$; FAB: $p = 0,003$). К дополнительным факторам риска относились, наличие серийных приступов в анамнезе (MMSE: $p = 0,036$; FAB: $p = 0,012$) и ФСЭ (MMSE: $p = 0,01$; FAB: $p = 0,026$).

Снижение когнитивного статуса, у пациентов с эпилепсией, также ассоциировалось с тревогой (MMSE: $p < 0,001$; FAB: $p = 0,001$) и депрессией (MMSE: $p < 0,001$; FAB: $p < 0,001$). Было отмечено, что больные с отсутствием тревожно-депрессивных нарушений имели более высокие показатели при исследовании когнитивной сферы. По результатам изучения ЭЭГ, была выявлена статистически значимая взаимосвязь между наличием эпилептиформных изменений и низкими результатами при тестировании по шкале MMSE ($p = 0,002$), чего не отмечалось

при анализе по шкале FAB ($p = 0,247$). При детальном изучении пациентов с ФСЭ было отмечено, что частота выраженных (менее 20 баллов) когнитивных нарушений по MMSE ассоциировалась с наличием ишемического инсульта ($p = 0,012$), а частота лобной деменции (11 и менее баллов по шкале FAB) была выше при наличии в анамнезе нейроинфекции ($p = 0,049$) и тяжелой ЧМТ ($p = 0,019$). При лобной деменции также повышалась вероятность некомплаентности ($p = 0,038$). По данным нашего исследования, благоприятное течение патоморфоза эпилепсии, характеризующееся сохранностью когнитивной сферы пациентов, а также снижение риска развития нарушений, ассоциировались с установлением контроля над приступами (MMSE: $p = 0,001$; FAB: $p = 0,023$), уменьшением количества типов приступов (MMSE: $p < 0,001$; FAB: $p = 0,001$), трансформацией тяжелых приступов в легкие (MMSE: $p = 0,005$; FAB: $p = 0,001$). Также была отмечена статистически значимая прямая взаимосвязь между увеличением количества месяцев ремиссии/без приступов и повышением показателей при тестировании по шкале MMSE ($p = 0,015$) и FAB ($p < 0,001$). Вероятность возникновения когнитивных нарушений не зависела от пола (MMSE: $p = 0,426$; FAB: $p = 0,493$) и возраста пациентов (MMSE: $p = 0,075$; FAB: $p = 0,174$), Таблица 5.

Таблица 5 – Анализ влияния различных факторов на когнитивный статус (оценка по шкале MMSE в динамике) взрослых пациентов с фокальной эпилепсией ($n = 122$)

		Категория по шкале MMSE *										Значение p
		1		2		3		4		5		
		п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	
Тяжесть приступов (NHS3) **	1	0	0,0	3	6,0	8	16,0	20	40,0	19	38,0	Rs = 0,302, p = 0,001
	2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	7	70,0	3	30,0	
	3	0	0,0	1	1,6	4	6,5	15	24,2	42	67,7	
Эпилептиформные изменения на ЭЭГ/ЭЭГ-видеомониторинге: 1 – нет, 2 – да	1	0	0,0	1	1,7	3	5,2	15	25,9	39	67,2	p = 0,002, критерий Манна – Уитни
	2	0	0,0	3	4,7	9	14,1	26	40,6	26	40,6	
Пол: 1 – мужской, 2 – женский	1	0	0,0	2	3,8	6	11,3	20	37,7	25	47,2	p = 0,426, критерий Манна – Уитни
	2	0	0,0	3	4,3	6	8,7	22	31,9	38	55,1	
Форма эпилепсии: 1 – ФЭНЭ, 2 – ФСЭ (ОГ, n = 160)	1	0	0,0	2	2,3	10	11,6	28	32,6	46	53,5	p = 0,010, критерий Манна – Уитни
	2	0	0,0	4	5,4	12	16,2	34	45,9	24	32,4	
Примечание. * - 1 (0–10 б) – деменция, 2 (11–19 б) – деменция умеренной степени, 3 (20–23 б) – деменция легкой степени, 4 (24–27 б) – легкие когнитивные расстройства, 5 (28–30 б) – норма; ** - 1 – 4 и более баллов (приступы тяжелые), 2 – до 4 баллов (приступы легкие), 3 – приступы не отмечаются												

Возникновение тревожно–депрессивных нарушений. Исследование психического статуса пациентов на предмет наличия тревоги и депрессии, проводилось с помощью шкалы HADS. По результатам анализа, тревожно–депрессивные нарушения были выявлены у 51,9% пациентов. Было также отмечено, что изоли-

рованные тревожные нарушения чаще отмечались у мужчин (23,1%), а сочетание тревоги с депрессией у женщин (24,2%). Факторами риска, ассоциированными с тревогой (Т) и депрессией (Д), по нашим данным, были наличие эпилепсии в роду (Т: $p = 0,025$; Д: $p = 0,003$), высокая частота приступов на момент тестирования (Т: $p < 0,001$; Д: $p = 0,002$) и наличие тяжелых (4 и более баллов по шкале NHS3) приступов (Т: $p < 0,001$; Д: $p = 0,025$).

Результаты исследования показали статистически значимую зависимость между усилением тревоги и сменой приуроченности приступов ко времени суток ($p = 0,002$), в особенности при возникновении дневных приступов бодрствования у пациентов, отмечавших до этого только ночные приступы сна. Тревожные нарушения сочетались с большим количеством типов приступов на момент исследования ($p = 0,048$) и их склонностью (30% и более эпизодов) к серийному течению ($p = 0,017$). Усиление тревоги отмечалось также при возникновении выраженных ПЭ, которые требовали отмены/замены АЭП ($p = 0,002$).

По данным исследования, депрессивные расстройства ассоциировались с женским полом ($p = 0,042$) и наличием сопутствующих нарушений ($p = 0,005$). Быстрое установление контроля над приступами (Т: $p = 0,005$; Д: $p = 0,002$), трансформация тяжелых приступов в легкие (Т: $p = 0,003$; Д: $p = 0,038$), являлись факторами, снижающими риск развития тревоги и депрессии. Дополнительно стоит отметить, что ремиссия на момент исследования ($p < 0,001$) и большая длительность ремиссии ($p < 0,001$) ассоциировались со снижением уровня тревоги, в то время как выраженность депрессивных нарушений снижалась постепенно, по мере увеличения количества месяцев ($p < 0,001$), а не самого факта наступления ремиссии. Статистически значимой взаимосвязи между полом ($p = 0,511$), возрастом ($p = 0,961$), формой эпилепсии – ФЭНЭ/ФСЭ ($p = 0,544$) и вероятностью развития тревоги, а также возрастом ($p = 0,488$), формой эпилепсии – ФЭНЭ/ФСЭ ($p = 0,075$) и риском развития депрессии по результатам нашего исследования выявлено не было.

ДИНАМИКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ

В рамках исследования была проведена оценка качества жизни пациентов и факторов, влияющих на ее уровень в динамике. Анализ базировался на сравнении результатов опросника QOLIE-31, который пациенты заполняли при первичном приеме и при последующем динамическом осмотре (в среднем через 12 месяцев). По полученным данным, повысить качество жизни пациентов удавалось в случае достижения ремиссии ($p < 0,001$), или при прекращении приступов ($p < 0,001$), а также если уменьшалось количество типов приступов под влиянием назначенной/скорректированной терапии ($p < 0,001$). Высокое качество жизни, также ассоциировалось с проведением рациональной терапии ($p < 0,001$) и ее эффективностью ($p < 0,001$). Хорошо адаптированные пациенты, не испытывающие сложностей с трудоустройством и общением с людьми, как правило, отличались наибольшими результатами при тестировании ($p < 0,001$). В свою очередь, лучше социализированы были пациенты с высоким уровнем образования, ($p < 0,001$), находящиеся в ремиссии ($p = 0,034$) и на монотерапии ($p < 0,001$). К факторам статистически значимо снижающим качество жизни, за период наблюдения, кроме перечисленных ранее, относились присоединение тревоги ($p < 0,001$) и депрес-

сии ($p < 0,001$), развитие и усиление когнитивных нарушений (MMSE: $p < 0,001$; FAB: $p < 0,001$), переход на политерапию ($p = 0,003$), увеличение числа попыток терапии ($p = 0,004$) и количества одновременно принимаемых АЭП ($p < 0,001$). Низкие результаты при тестировании, наблюдались также у пациентов с сопутствующими нарушениями ($p = 0,004$) и комедикацией ($p = 0,034$). Динамические изменения показателей качества жизни не зависели от пола ($p = 0,774$), возраста ($p = 0,457$) и формы эпилепсии – ФЭНЭ/ФСЭ ($p = 0,101$).

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ТЕСТИРОВАНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ В ДИНАМИКЕ

Анализируя эффективность, проведенной нами работы, на основе сравнения результатов тестирования по шкалам QOLIE-31, NHS3, HADS, MMSE, FAB, полученных на первичном приеме и при последующем контроле (в среднем через 12 месяцев), а также динамических изменений клинической картины заболевания за время исследования (36 месяцев), можно отметить, что были достигнуты статистически значимые результаты, отражающие формирование положительных тенденций в патоморфозе заболевания у исследуемых. Например, при анализе результатов QOLIE-31 в динамике, было выявлено значимое улучшение оценки качества жизни ($p < 0,001$), снижение страха приступов ($p < 0,001$), общее эмоциональное оздоровление ($p < 0,001$), повышение энергичности ($p = 0,001$) и показателей социальной адаптации ($p < 0,001$). Также удалось нивелировать влияние нежелательных побочных реакций, связанных с терапией и сформировать у принимающих АЭП, адекватное отношение к возможным ПЭ ($p = 0,002$). В связи с этим за время исследования удалось отметить существенное изменение общей оценки качества жизни пациентами ($p < 0,001$). При оценке динамики по шкале NHS3, было отмечено выраженное снижение тяжести/прекращение всех типов приступов БТКП с ФД ($p < 0,001$), ФП с НС ($p < 0,001$), ФП без НС ($p < 0,001$). Как было отмечено выше, положительный патоморфоз наблюдался и в эмоциональной сфере, количественное выражение которого, нашло отражение в результатах повторного тестирования по шкале HADS тревога ($p < 0,001$) и депрессия ($p < 0,001$). При этом в отношении депрессии стоит добавить то, что число пациентов, у которых полностью нивелировались депрессивные нарушения (по шкале HADS до 7 баллов) увеличилось, но не существенно ($p = 0,152$). Анализ когнитивного статуса в динамике выявил увеличение показателей MMSE ($p = 0,032$), при отсутствии статистически значимых изменений при тестировании по FAB ($p = 0,913$). Полученные результаты говорят о более стойких нарушениях при депрессии и в когнитивной сфере при заинтересованности лобных долей. По результатам анализа динамики клинической картины, было выявлено существенное улучшение в виде снижения общей частоты приступов, включая случаи с полным контролем над ними ($p < 0,001$) и повышение числа вошедших в ремиссию (12 и более месяцев) пациентов ($p < 0,001$). Вышеизложенные данные свидетельствуют о статистически значимом благоприятном влиянии на патоморфоз заболевания, диагностических и терапевтических мероприятий, проведенных в рамках исследования.

ВЫВОДЫ

1. Основными паттернами патоморфоза фокальных эпилепсий у взрослых являются: изменение частоты и количества типов приступов, смена приуроченности приступов ко времени суток, формирование склонности к серийному и/или

статусному течению, ремиссия и рецидив приступов, аггравация и возникновение побочных эффектов фармакотерапии, развитие фармакорезистентности, когнитивных, тревожных и депрессивных нарушений, изменение связанного со здоровьем качества жизни.

2. Основными половыми отличиями патоморфоза фокальных эпилепсий у взрослых были следующие. У мужчин чаще отмечались: дебют эпилепсии с серийного течения ($p = 0,036$) и с билатеральных тонико–клонических приступов ($p = 0,02$), более тяжелые (оценка по шкале NHS3) приступы ($p = 0,036$), фокальная структурная эпилепсия ($p = 0,015$) и алкогольная провокация приступов ($p = 0,003$). С женским полом ассоциировались высокая частота депрессивных расстройств ($p = 0,042$), менструальная провокация (в 32,5% случаев), а также более высокая комплаентность ($p = 0,024$), за исключением периода беременности ($p = 0,013$).

3. Возрастные особенности патоморфоза фокальных эпилепсий были следующими. Чем моложе был возраст пациентов, тем большее количество типов приступов отмечалось в клинической картине ($p = 0,006$). С увеличением возраста снижалась вероятность склонности к серийному течению приступов ($p = 0,04$), повышалась комплаентность ($p = 0,019$) и вероятность развития побочных эффектов фармакотерапии ($p = 0,018$). С более ранним дебютом эпилепсии ассоциировались более высокая частота билатеральных тонико–клонических приступов (при их наличии) как в дебюте ($p = 0,001$), так и в последующем ($p = 0,004$) и в целом более тяжелое (оценка по шкале NHS3) течение приступов ($p = 0,005$).

4. Вариантами патоморфоза фокальной эпилепсии, не зависящими от половозрастных особенностей были: изменение частоты приступов, которая была выше при дебюте эпилепсии с серийного течения ($p = 0,048$); смена приуроченности приступов ко времени суток, которая ассоциировалась с более ранним дебютом ($p = 0,005$) и увеличением длительности заболевания ($p = 0,007$), наличием серийных приступов ($p < 0,001$), эпилептическим статусом в анамнезе ($p = 0,043$) и повышением уровня тревоги ($p = 0,002$); достижение ремиссии, вероятность которой была выше при низкой частоте приступов в дебюте ($p = 0,003$), отсутствии серийных приступов в анамнезе ($p = 0,002$) и хорошем ответе на стартовую терапию ($p < 0,001$); аггравация приступов, риск которой повышался при политерапии ($p = 0,048$); когнитивные нарушения, которые ассоциировались с наличием тяжелых (оценка по шкале NHS3) приступов ($p = 0,001$).

5. Факторами, которые достоверно снижали качество жизни пациентов с фокальной эпилепсией были: большое количество типов приступов ($p < 0,001$), высокая частота приступов ($p < 0,001$), наличие тяжелых (оценка по шкале NHS3) приступов ($p < 0,001$), смена приуроченности приступов ко времени суток ($p = 0,019$), склонность к серийному течению приступов ($p = 0,023$), политерапия ($p = 0,003$), возникновение ПЭ, требующих отмены АЭП ($p = 0,026$), развитие когнитивных ($p < 0,001$) и тревожно-депрессивных нарушений ($p < 0,001$).

6. По результатам применения алгоритма диагностики и лечения фокальных эпилепсий у взрослых, учитывающего половозрастные особенности патоморфоза заболевания, было выявлено достоверное снижение частоты ($p < 0,001$) и тяжести

приступов ($p < 0,001$), повышение числа пациентов, достигших устойчивой ремиссии ($p < 0,001$), снижение уровня тревоги и депрессии ($p < 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выявлении предикторов неблагоприятного патоморфоза фокальной эпилепсии, необходимо как можно раньше выстраивать индивидуальную стратегию ведения пациентов, исключая влияние дестабилизирующих факторов на течение заболевания. Для этого необходимо учитывать половозрастные особенности патоморфоза и следовать принципам рациональной фармакотерапии.

2. При ведении пациентов мужского пола необходимо учитывать более тяжелый характер приступов и высокий риск травматизации. Для скорейшего установления контроля над приступами рекомендуется применение АЭП с быстрым периодом титрации, профилактика некомплаентности, в том числе связанной с употреблением алкоголя (информирование пациента и родственников об особенностях фармакотерапии, проведение профилактических бесед, увеличение количества посещений врача, ведение дневника приступов, в том числе с использованием электронных форматов). Следует также оценить условия труда, для исключения занятости пациентов в небезопасных сферах деятельности, требующих высокой степени концентрации внимания (работа на высоте, с движущимися механизмами, вождение автомобиля и т.д.).

3. При ведении пациентов женского пола, особенно в детородном возрасте, необходимо применять АЭП с минимальным влиянием на репродуктивную функцию и гормональную сферу (при возможности не использовать препараты вальпроевой кислоты, отдавать предпочтение АЭП новой генерации, а во время беременности использовать их в режиме монотерапии с регулярным мониторингом плазменной концентрации). На этапе планирования беременности необходима индивидуальная работа по профилактике некомплаентного поведения, с использованием вышеописанных методов. У женщин, более пристальное внимание следует уделять своевременному выявлению и нивелированию психоэмоциональных нарушений (тестирование по шкале HADS, при необходимости, наблюдение психиатра).

4. При работе с молодыми пациентами необходимо учитывать высокий риск возникновения новых, как правило, более тяжелых приступов в клинической картине, особенно при отсутствии терапии. Для предотвращения данного варианта патоморфоза необходима ранняя диагностика эпилепсии, выявление приступов без нарушения сознания и/или судорожного синдрома (подробный сбор анамнеза, с предоставлением пациенту описания всех потенциально возможных типов приступов) и своевременное начало лечения. Для профилактики последствий некомплаентного поведения в молодом возрасте, кроме перечисленных выше методов, можно использовать препараты с однократным режимом дозирования и более продолжительным периодом полувыведения.

5. С увеличением возраста пациентов, подход к лечению должен учитывать нарастание частоты сопутствующих заболеваний и комедикации. В связи с этим необходимо отдавать предпочтение АЭП с оптимальными параметрами фармакокинетики и минимальным профилем межлекарственных взаимодействий. В пожилом возрасте рекомендуется монотерапия, использование механизма медленной

титрации, более низкие дозы и лабораторный мониторинг АЭП для профилактики интоксикации и развития побочных эффектов.

6. Для поддержания высокого качества жизни требуется ранее установление контроля над приступами, достижение устойчивой ремиссии и хорошая переносимость АЭП. Рекомендуется использовать современные АЭП в режиме монотерапии или, при невозможности, рациональной дуотерапии, назначая препараты по принципу «минимально эффективная доза и количество АЭП». Для поддержания физического, психического и социального здоровья, неразрывно связанного с качеством жизни, необходимо своевременно выявлять и нивелировать коморбидные когнитивные (тестирование по шкале MMSE, FAB) и тревожно-депрессивные (тестирование по шкале HADS) нарушения, а также проводить мониторинг общего состояния здоровья.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Амирханян М. Г. Антиэпилептическая фармакотерапия – ведущий фактор индуцированного патоморфоза эпилепсии // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2018. Т. 10, № 2. С. 59–73; 15/15с. ИФ – 0,668.

2. Амирханян М. Г., Котов А. С. Ключевые особенности патоморфоза фокальных эпилепсий. Учебно-методическое пособие. М.: МОНИКИ, 2019. 57 с.

3. Амирханян М. Г. Патоморфоз фокальных эпилепсий у мужчин и женщин/ Амирханян М. Г., Котов А. С., Борисова М. Н., Елисеев Ю. В. // Клиническая геронтология. 2017. Т. 23, № 3-4. С. 19–22; 4/1с. ИФ – 0,261.

4. Амирханян М. Г. Варианты патоморфоза клинической картины фокальных эпилепсий/ Амирханян М. Г., Котов А. С., Елисеев Ю. В., Шаталин А. В. // Русский журнал детской неврологии. 2017. Т. 12, № 3. С. 34–43; 10/2,5с. ИФ – 0,235.

5. Амирханян М. Г. Факторы патоморфоза фокальных эпилепсий в старшей возрастной группе/ Амирханян М. Г., Котов А. С., Шаталин А. В., Елисеев Ю. В. // Клиническая геронтология. 2017. Т. 23, № 11-12. С. 3–10; 8/2с. ИФ – 0,261.

6. Амирханян М. Г., Токарева Ю. В., Мухина Е. В. Влияние фармакокинетики антиэпилептических препаратов на индукцию приступов // XX Давиденковские чтения: сборник материалов юбилейного конгресса с международным участием к 125-летию создания первой в России кафедры усовершенствования врачей-неврологов/ под ред. С. В. Лобзина. 2018. С. 28–29.

7. Котов А. С., Амирханян М. Г., Токарева Ю. В., Шаталин А. В. Рациональная стартовая терапия как фактор ремиссии эпилептических приступов // XX Давиденковские чтения: сборник тезисов юбилейного конгресса с международным участием к 125-летию создания первой в России кафедры усовершенствования врачей-неврологов/ под ред. С. В. Лобзина. 2018. С. 201–202.

8. Амирханян М. Г. Информативность магнитно-резонансной томографии у взрослых больных с резистентными фокальными эпилепсиями/ Фирсов К. В., Амирханян М. Г., Котов А. С. // Клиническая геронтология. 2019. Т. 25, № 7-8. С. 44–47; 4/1,33с. ИФ – 0,261.

9. Амирханян М. Г. Можно ли предсказать эффективность лечения фокальных эпилепсий у взрослых? / Фирсов К. В., Амирханян М. Г., Котов А. С. // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019. Т. 11, № 4. С. 312–320; 9/3с. ИФ – 0,668.

10. Амирханян М. Г. Пациенты с резистентной фокальной эпилепсией: что влияет на качество жизни?/ Фирсов К. В., Амирханян М. Г., Котов А. С. // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019. Т. 11, № 3. С. 233–243; 11/3,7с. ИФ – 0,668.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВМ – артериовенозная мальформация
 АЭП – антиэпилептический препарат
 БАК – биохимический анализ крови
 БТКП с ФД – билатеральный тонико-клонический приступ с фокальным дебютом
 ВПА – вальпроаты (препараты вальпроевой кислоты)
 ГА – дженериковые аналоги
 ГМ - головной мозг
 ГТ – группа терапии
 Ж-женщины
 ИИ-ишемический инсульт
 КТ – компьютерная томография
 ФЭНЭ – фокальная эпилепсия неизвестной этиологии.
 М-мужчины
 МВЭ – медиальная височная эпилепсия
 ГБУЗ МО МОНИКИ – Государственное Бюджетное Учреждение Здравоохранения Московской Области Московский Областной Научно-Исследовательский Клинический Институт
 МПЭЛ (ILAE) – международная противоэпилептическая лига
 МРТ – магнитно-резонансная томография
 ОАК – общий анализ крови
 ОГ – общая группа исследования
 ФП без НС – фокальный приступ без нарушения сознания
 ПЭ – побочные эффекты
 РКТ – рентгеновская компьютерная томография
 ФП с НС – фокальный приступ с нарушением сознания
 ФСЭ – фокальная структурная эпилепсия
 ТПМ – топирамат
 ФЭ – фокальная эпилепсия
 ЦНС – центральная нервная система
 ЧМТ – черепно-мозговая травма
 ЭП – эпилептический приступ
 ЭЭГ – электроэнцефалография
 FAB (Frontal Assessment Battery) – Батарея лобной дисфункции
 HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) – Госпитальная шкала тревоги и депрессии
 MMSE (Mini-mental State Examination) – Шкала оценки когнитивных функций
 NHS3 (National Hospital Seizure Severity Scale) – Национальная госпитальная шкала тяжести приступов
 QOLIE-31 (Quality of life in epilepsy) – Качество жизни при эпилепсии